

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

528433

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/029293 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C12Q 1/68, G01N 33/53

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012361

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 26 日 (26.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-284351 2002 年 9 月 27 日 (27.09.2002) JP  
特願2003-334170 2003 年 9 月 25 日 (25.09.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町4丁目1番8号 Saitama (JP). 新潟大学長が代表する日本国 (JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF NIIGATA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒950-2181 新潟県新潟市五十嵐二の町8050番地 Niigata (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 那波 宏之

(NAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒951-8104 新潟県新潟市西大畑町5214 西大畑住宅3-201号 Niigata (JP). 染矢 俊幸 (SOMEYA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒950-2045 新潟県新潟市五十嵐東2-1-28 Niigata (JP). 村竹 辰之 (MURATAKE, Tatsuyuki) [JP/JP]; 〒951-8131 新潟県新潟市白山浦2-646-74 Niigata (JP). 川村 名子 (KAWAMURA, Meiko) [JP/JP]; 〒950-2012 新潟県新潟市小針台2-3 Niigata (JP).

(74) 代理人: 杉村 興作 (SUGIMURA, Kosaku); 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号霞山ビルディング Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, RU, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF DIAGNOSING INTEGRATION DYSFUNCTION SYNDROME USING BLOOD

(54) 発明の名称: 血液を用いた統合失調症の診断方法

(57) Abstract: It is intended to provide an objective method of diagnosing integration dysfunction syndrome with the use of gene expression in mononuclear cells in peripheral blood as an indication. This method is characterized by comprising comparing a gene expression profile in mononuclear cells in blood collected from a test subject with that of a normal subject or a patient with integration dysfunction syndrome and examining the occurrence of a statistically significant variation in the quantitative gene data of the test subject to thereby judge whether or not the test subject suffers from integration dysfunction syndrome.

(57) 要約:

末梢血単核球の遺伝子発現を指標とした統合失調症の客観的診断方法を提供する。本発明の方法は、被験者から採取した血液中の単核球における遺伝子の発現プロファイルを健常者もしくは統合失調症患者と比較し、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することにより、前記被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することの特徴としている。

WO 2004/029293 A1

## 明 細 書

### 血液を用いた統合失調症の診断方法

#### 発明の背景

##### 1. 本発明の分野

本発明は、血球の遺伝子発現を指標とした統合失調症の客観的診断方法に関する。

##### 2. 技術背景

統合失調症（精神分裂病）は、人口の約 0.8%が青年期に発症する精神疾患であり、病歴も長期にわたるため、統合失調症による社会的損失は計り知れないものとなっている。このため、これまでに、世界中の多くの研究室で、統合失調症の治療法及び診断法が盛んに研究されており、治療については、クロルプロマジン等のドーパミン受容体拮抗薬が開発されて以来、長足の進歩を遂げている。これに対して、統合失調症の診断法は、最新の診断基準である DSMIV においても、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型といった心理症候学でのみ規定されているので、最終的な診断は担当医の主観に依存せざるを得ず、診断の精度は十全ではない。このような現状の下、現在、統合失調症の原因遺伝子の染色体マッピング、及びその同定が盛んに繰り広げられているが、確定的な報告はない。

統合失調症の発症には、少なからず遺伝背景がリスク因子として存在するが、最近の遺伝学的解析においても、複数の遺伝子がかかわっていることが判明している（文献 1）、疾患そのものも、上記症候学から複数の疾患が組み合わさったものと考えられている（文献 2）。

統合失調症は、脳神経ばかりでなく免疫系や全身にもかかわる全身に広がる疾患であると最近では言われるようになってきている。実際、われわれを含め末梢の血清成分である上皮成長因子（文献 3）、脳由来神経栄養因子（文献 4）、インターロイキン（文献 5）が発病にともなってレベル変化することが知られ、本疾患の診断法として権利化されているものの、判定率は低かった。

また、多遺伝子計測による DNA マイクロアレイ、DNA チップによる病理診断法の先行文献としては、文献 6、7 及び 8 を挙げることができる。また、また本発明とは異なって末梢血ではないが、脳組織を用いて DNA マイクロアレイ、DNA チップの解析を行った先行文献としては、文献 9 及び 10 を挙げることができる。更に、血液中の蛋白質を用いて統合失調症の診断を行った先行文献としては、文献 11、12 及び 13 を挙げることができる。また、下記に示すものの他に関連するものとしては、特許文献として特開 2001-235470 号広報、特開 2001-245661 号広報、及び本出願時にはまだ未公開である特願 2000-331742 号、特願 2001-228038 号、特願 2002-036937 号が挙げられる。

#### 参照文献リスト

- (1) Chiu YF et al., Mol Psychiatry, 2002; 7(6): 658-664.
- (2) Kirkpatrick B et al., Arch Gen Psychiatry, 2001; 58(2): 165-171.
- (3) Nawa H et al., Mol Psychiatry, 2002; 7(7): 673-682.
- (4) Nawa H et al., Mol Psychiatry, 2002; 110(3): 249-257.
- (5) Akiyama et al., Schizophr Res., 1995; 37(1): 97-106.
- (6) Bertucci F, Viens P, Hingamp P, Nasser V, Houlgatte R, Birnbaum D., Int. J Cancer. 2003; 103(5): 565-571.
- (7) Staudt LM. N. Engl. J. Med., 2003; 348(18): 1777-1785
- (8) Bertucci F, Houlgatte R, Nguyen C, Viens P, Jordan BR, Birnbaum D., Lancet Oncol. 2001; 2(11): 674-682.
- (9) Hakak, Y. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 4746-4751
- (10) Mirnics, K. et al., Neuron. 2000; 28: 53-67.
- (11) Toyooka, K. et al. Neurosci Res., 2003; 46: 299-307.
- (12) Futamura, T. et al. Mol Psychiatry., 2002; 7: 673-682.
- (13) Toyooka, K. et al. Psychiatry Res., 2002; 110: 249-257.

### 発明の概要

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、患者に危険や苦痛を強いることなく、少量の血液サンプルを用いて統合失調症の信頼性の高い診断方法を提供することを目的とする。

前記課題を解決するために、本発明は被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法を提供する。

更に本発明は被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも1つのタンパク質の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該タンパク質の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法を提供する。

本発明の方法によれば、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを非侵襲適かつ客観的に診断することができる。該方法は、従来の主観的な診断方法に比べて、科学的で信頼性が高く、また従来の心理症候学的診断を補強する。

以下、本発明を詳しく説明するが、これら好適形態の詳細な説明及び実施例は、本発明の有効範囲を限定または制限することを何ら意味するものではない、

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、マハラノビスクラスター解析における、健常者、慢性患者と急性患者の分布を示す図である。

図 2 は、キナーゼ/フォスファターゼの mRNA レベルによる判別点を解析した結果を示すグラフである。

図 3 は、キナーゼ/フォスファターゼを用いてマハラノビスクラスター解析を行った結果を示す二次元判別図である。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、統合失調症患者の発生に伴い、下記の表 1 に記載された 132 種の遺伝子 mRNA の発現量が統計学的に有意に変化し、また表 2 に記載された 34 種の遺伝子 mRNA の発現量が統合失調症の進行に伴い統計学的に有意に変化していると

いう本発明者らの発見に基いてなされたものである。下記実験例で詳述されているように、本発明者らは、急性期と慢性期の入院統合失調症患者と正常者の末梢血単核球における約 12000 種の遺伝子の発現量を相互に比較することによって、本疾患に伴って発現変化する遺伝子 152 個を見出した。また、それらの遺伝子において測定した統計量を下記の表 3 に示す。

また、表 1 に挙げられている遺伝子群のうち 24 個の遺伝子は、健常者に比べ急性期の未治療の統合失調症患者で発現量が変化した。また、111 個の遺伝子は慢性期の入院中の統合失調症患者で発現量が変化していた遺伝子である。なお、3 個の遺伝子は重複して両患者群で変化している。

なお本明細書において「統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表 1 に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名と、併記した GenBank 受付番号により特定される核酸を意味する。表 1 に挙げられている遺伝子群のうち No. 1 から No. 99 及び No. 129 から No. 132 は、統合失調症によりその発現量が減少する遺伝子群である。一方、表 1 に挙げられている遺伝子群のうち No. 99 から No. 128 は、統合失調症によりその発現量が増加する遺伝子群である。

また本明細書において「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表 2 に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名と、併記した GenBank 受付番号により特定される核酸を意味する。下記の実施例において示すように、表 1 と表 2 に記載された合計 152 個の遺伝子群は、統合失調症を診断する本発明の目的で有用である。なお表 3 には表 1 と表 2 に記載された 152 個の遺伝子の統計量が記載されており、また表 3 において「NS」のマークが付された遺伝子は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子であり、表 2 で列記されたものに対応する。

なお本発明の方法は、ヒト以外の種々の動物、特に哺乳動物においても、被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する目的においても有用である。

下記において、被験動物とはヒト以外の動物を、好ましくは哺乳動物を現すものとする。

即ち、本発明は被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験動物から採取する工程と、

前記単核中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常動物もしくは統合失調症動物の定量値水準と比較して、前記被験動物における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験動物が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法も提供するものである。

更に本発明は被験動物が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

血液中の単核球に由来するタンパク質を前記被験動物から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質（その断片を含む）からなる群から選択された少なくとも1つのタンパク質の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸によりコードされるタンパク質又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規

定する核酸によりコードされるタンパク質の健常動物もしくは統合失調症動物の定量値水準と比較して、前記被験動物における当該タンパク質の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験動物が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備する方法も提供するものである。



表 1

No	Genbank	遺伝子名
1	AI677689	ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン =IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2329930)
2	Z23115	Bcl-XI
3	X69115	ジンクフィンガー蛋白ZNF37A mRNA (ZNF37A mRNA for zinc finger)
4	X07024	細胞増殖におけるCCG1 protein inv.のためのHSCCG1 Human Xクロモソーム配列 (HSCCG1 Human X chromosome mRNA for CCG1 protein inv. in cell proliferation)
5	L42243	インターフェロンレセプター(IFNAR2) (alternatively spliced interferon receptor)
6	HG960-H T 960	グアニンヌクレオチド交換因子1 (Guanine Nucleotide Exchange Factor 1)
7	Z12173	グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Glucosamine-6-sulphatase)
8	X98176	MACH-ベータ-1タンパク質 (カスパーゼ8) (MACH-beta-1 protein)
9	W25921	EST15a11ホモサピエンスcDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (15a11 Homo sapiens cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723)
10	Z35102	Ndrプロテインキナーゼ (Ndr protein kinase)
11	U28964	14-3-3タンパク質 (14-3-3 protein)
12	X74262	レチノblastoma結合タンパク質をコードするRbAp48 mRNA (RbAp48 mRNA encoding retinoblastoma binding protein)
13	Y09568	SNAP23Bタンパク質 (SNAP23B protein)

14	AF038960	カリウム誘導欠損1型の阻止タンパク質 (SKD1 homolog)
15	AI955897	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2509049, ETS wt31b09.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2509049)
16	X69086	ウトロフィン (Utrophin)
17	M80629	cdc2-関連タンパク質キナーゼ (CHED) (cdc2-related protein kinase)
18	U12022	カルモジュリン1型 (CALM1) (calmodulin)
19	X74594	Rb2/p130タンパク質 (Rb2/p130 protein)
20	M64174	タンパク質チロシンキナーゼJAK1 (protein-tyrosine kinase JAK1)
21	M28212	GTP-結合タンパク質RAB6 (GTP-binding protein RAB6)
22	U94333	Clq/MBL/SPAレセプターClqR(p) (Clq/MBL/SPA receptor ClqR(p))
23	U13948	ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質AF10 (zinc finger/leucine zipper protein)
24	U96919	イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼI型-ベータ (inositol polyphosphate 4-phosphatase type I-beta)
25	U26398	イノシトールポリリン酸4-ホスファターゼ (inositol polyphosphate 4-phosphatase)
26	AF068836	サイトヘシン結合タンパク質HE (Cytohesin binding protein HE)
27	L43821	フィラメンテーションエンハンサーのCAS様タンパク質 (HEF1) (Enhancer of filamentation)
28	U17032	RhoGTPアーゼ活性化タンパク質5型 (p190-B)
29	AB022017	AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (AMP-activated protein kinase alpha-1)
30	AF038897	シンタキシン16 (Syntaxin 16)

31	HG846-H	サイクロフィリン-関連タンパク質 T846 (Cyclophilin-Related Protein)
32	L04288	ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Natural killer-tumor recognition sequence)
33	S66213	インテグリンアルファ6B (CD49f) (integrin alpha 6B)
34	AF052160	ホモサピエンスクローン24629配列 (Homo sapiens clone 24629 mRNA sequence)
35	AB015982	タンパク質CキナーゼNu(EPK2) (EPK2 mRNA for serine/threonine kinase)
36	S79325	ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域SYT-SSX1部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] [synovial sarcomas, mRNA Partial Mutant, 3' genes, 585 human, nt]
37	M55536	グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Glucose transporter pseudogene)
38	X97674	核受容体共活性化因子2 (TIF2) (transcriptional intermediary factor 2)
39	U16028	CRE-BP1 転写因子 (CRE-BP1 transcription factor)
40	M27504	II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (topoisomerase type II)
41	U13044	核レスピレトリー因子-2サブユニットアルファ (Nuclear respiratory factor-2 subunit alpha)
42	AC004990	7q11.23-q21由来PACクローンRP5-1185I07 (PAC clone DJ1185I07 from 7q11.23-q21)
43	AF048732	サイクリンT2b (Cyclin T2b)
44	AF061261	C3H型ジンクフィンガータンパク質(MBLL) (zinc finger protein)
45	U29671	メックキナーゼ (Mekk) (MEK kinase)
46	AB023967	ロッド1 (Rod1)
47	U07794	HSTXKヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (HSTXK Human tyrosine kinase)

48	U48736	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼPRP4類似体 (PRP4h) (serine/threonine-protein kinase PRP4h)
49	AJ001810	プレ-mRNA解裂因子 I サブユニットIm (pre-mRNA cleavage factor I subunit)
50	AI961669	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2512364)
51	Z48579	ディスインテグリン・メタロプロテアーゼ (disintegrin-metalloprotease)
52	AF047432	ADP・リボシル化因子6番 (ARF6) (ADP-ribosylation factor)
53	U50553	DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質2 (DDX14) (helicase like protein 2)
54	U57317	p300/CBP・関連因子(P/CAF) (p300/CBP-associated factor)
55	U08316	リボゾームタンパク質S6キナーゼ (ISPK-1) (insulin-stimulated protein kinase 1)
56	X77794	サイクリンG1 (cyclin G1)
57	U43083	グアニン結合性タンパク質q型(Gaq) (G alpha-q)
58	AF094481	トリヌクレオチドリピートCGG-DNA結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (trinucleotide repeat DNA binding protein p20-CGGBP)
59	L12002	インテグリンアルファ4サブユニット(CD49d) (integrin alpha 4 subunit)
60	AB002450	染色体 5q21-22由来, クローン-A3-A (chromosome 5q21-22, clone-A3-)
61	X77723	子宮内膜未知タンパク質 (unknown protein of uterine endometrium)
62	M97935	転写因子ISGF-3 (STAT91) (transcription factor ISGF-3)
63	AC002086	Xq23由来ヒトPACクローンRP3-525N14 (Human PAC clone DJ525N14 from Xq23)

64	AF100539	SH2ドメインタンパク質1A アイソフォームB (SH2D1A) (SH2 domain protein 1A isoform B)
65	AJ001683	キラー細胞レクチン様受容体NKG2F (NKG2F)
66	U13896	ショウジョウバエdiscs遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム2 (hdlg-2) (Human homolog of Drosophila discs large protein, isoform 2 (hdlg-2))
67	U57452	ヒトSNF1-様タンパク質キナーゼ (Human SNF1-like protein kinase)
68	X14798	c-ets-1プロトオンコジーンのヒトDNA (Human DNA for c-ets-1 proto-oncogene)
69	D16815	EAR-1r
70	L22075	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gアルファ13) (guanine nucleotide regulatory protein)
71	L49229	レチノblastoma感受性タンパク質(RB1) (retinoblastoma susceptibility protein)
72	D13540	タンパク質チロシンホスファターゼのSH-PTP3 (SH-PTP3 for protein-tyrosine phosphatase)
73	W25874	EST14e9ホモサピエンスcDNA (14e9 Homo sapiens cDNA) (14e9 Homo sapiens cDNA)
74	AF007111	MDM2-様p53-結合タンパク質 (MDMX) (MDM2-like p53-binding protein)
75	AA013087	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=IMAGE-360208)
76	J04101	エリスロblastosisウイルスオンコジーンホモログ1 (ets-1) (erythroblastosis virus oncogene homolog 1)
77	X74837	HUMM9,Man9-マンノシダーゼアルファ、クラス1A (HUMM9,Man9-mannosidase)
78	X65873	キネシン重鎖5B (Kinesin heavy chain)

79	U50648	インターフェロン誘導性RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (interferon-inducible RNA-dependent protein kinase)
80	X15949	インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (interferon regulatory factor-2)
81	AI189226	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1722789)
82	D32039	コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(パーシカン) (proteoglycan PG-M(V3))
83	AL049962	ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823由来) (Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp564P0823 (from clone DKFZp564P0823))
84	W27675	EST36b3ホモサピエンスcDNA (36b3 Homo sapiens cDNA)
85	AW00674 2	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2489058)
86	AA457029	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-815515)
87	J03069	c-myc プロト-オンコジーン(MYCL2) (c-myc proto-oncogene)
88	Z24459	成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 c6.1B gene; MTCP1 gene
89	AB018340	KIAA0797タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0797 protein)
90	X02751	N-ras
91	U94747	WDリピートタンパク質HAN11 (WD repeat protein HAN11)
92	AB028971	KIAA1048タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein)
93	AB007923	KIAA0454タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0454 protein)

94	AB026891	シスチン/グルタメートトランスポーター (cystine/glutamate transporter)
95	U04735	ミクロゾーマルストレス70タンパク質 ATPaseコア(stch) (microsomal stress 70 protein ATPase core)
96	X07767	cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアル ファ型(EC 2.7.1.37) (cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit type alpha (EC 2.7.1.37))
97	AA058762	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =IMAGE-487691 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=IMAGE-487691)
98	M69177	モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (monoamine oxidase B)
99	M20560	リポコルチン-III (アネキシン A3) (lipocortin-III)
100	AB007977	ホモサピエンス染色体1 特異的転写産物KIAA0508 (Homo sapiens chromosome 1 specific transcript KIAA0508)
101	D10202	血小板活性化因子レセプター (platelet-activating factor receptor)
102	AL048308	EST DKFZp586A2224_s1ホモサピエンスcDNA (DKFZp586A2224_s1 Homo sapiens cDNA)
103	X66363	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (PCTAIRE-1 for serine/threonine protein kinase)
104	M94345	ゲルソリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビ リン (gelsolin; macrophage capping protein; villin)
105	W27466	EST 31c9ホモサピエンスcDNA (31c9 Homo sapiens cDNA)
106	Y15909	ディアファナス 2 型アイソフォーム12Cタンパク質 (DIA-156) (dia-156 protein)
107	X02160	インシュリン受容体前駆体 (insulin receptor precursor)
108	L41827	ニューレグリン 1 型 (HRGアルファ) (heregulin; sensory and motor neuron-derived factor)

109	AF026548	分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase precursor)
110	X71129	電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (electron transfer flavoprotein beta subunit)
111	U88153	p160
112	U08015	カルシニューリン依存性活性化T細胞核因子 (NF-ATc)
113	AB011135	KIAA0563タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0563 protein)
114	X13839	血管平滑筋アルファ・アクチン (vascular smooth muscle alpha-actin)
115	AF076838	ラド17-様protein (RAD17) (Rad17-like protein)
116	AI762213	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2394055)
117	L77213	ホスフォメバロネートキナーゼ (Phosphomevalonate kinase)
118	D17530	ドレブリンE (drebrin E)
119	D64109	tobファミリートランスデューサー ERBB2,2 (tob family)
120	AB016816	MASL1
121	AB023211	KIAA0994タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0994 protein)
122	AA521060	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-826408 EST aa71e09.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-826408)
123	X77094	ニュートロフィル細胞質因子4型 (p40フォックス) (p40phox)
124	HG2689- HT2785	ムチン5b (Mucin 5b, Tracheobronchial)



125	AC004893	7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローン DJ0808A01 (Homo sapiens PAC clone DJ0808A01 from 7q21.1-q31.1)
126	AB028973	KIAA1050タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein)
127	AI148772	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1714897)
128	AL109724	ホモサピエンスmRNA全長挿入物cDNAクローン EUROIMAGE 417629 (Homo sapiens mRNA full length insert cDNA clone EUROIMAGE 417629)
129	L12691	ディフェンシンアルファ3 (neutrophil peptide-3)
130	M34379	エラスターゼ/メジュラシン (elastase/medullasin)
131	AF002224	アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテイン リガーゼ3A (UBE3A) (Angelman Syndrome Gene, E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (UBE3A))
132	X69089	骨格筋165kDタンパク質 (skeletal muscle 165kD protein)

表 2

No	Genbank	遺伝子名
1	AI677689	ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン =IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1 (Homo sapiens Cdna, 3' end /clone=IMAGE-2329930)
2	X74837	HUMM9,Man9-マンノシダーゼアルファ、クラス1A (HUMM9,Man9-mannosidase)
3	D32039	コンドロイチン硫酸プロテオグリカンPG-M(バーシカン) (proteoglycan PG-M(V3))
4	Z24459	成熟T細胞増殖c6.1B遺伝子; MTCP1遺伝子 c6.1B gene; MTCP1 gene
5	X07767	cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型(EC 2.7.1.37) (cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit type alpha (EC 2.7.1.37))
6	AW003733	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2497327 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2497327)
7	M20560	リポコルチン-III (アネキシン A3) (lipocortin-III)
8	X66363	セリン/スレオニンタンパク質キナーゼのPCTAIRE-1 (PCTAIRE-1 for serine/threonine protein kinase)
9	AI762213	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-2394055)
10	AA522537	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-979142)
11	U66359	ヒトT54タンパク質 (T54) (Human T54 protein)
12	Z80345	アシル-CoAデヒドロゲナーゼ;SCAD遺伝子 (acyl-CoA dehydrogenase; SCAD gene)
13	D17530	ドレブリンE (drebrin E)

14	L36645	受容体タンパク質チロシンキナーゼEphA4(HEK8) (Receptor protein-tyrosine kinase)
15	D64109	tobファミリートランスジューサー ERBB2,2 (tob family)
16	AI039144	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1657913)
17	AF000573	ホモゲンチセート1,2-ジオキシゲナーゼ (homogentisate 1,2-dioxygenase)
18	AB016816	MASL1
19	AA528252	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン =IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-965972)
20	M14648	細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブ ユニット (CD51) (cell adhesion protein (vitronectin) receptor alpha subunit)
21	AL049435	クラスターIncl AL049435:ホモサピエンスmRNA; cDNA DKFZp586B0220 (Cluster Incl AL049435:Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (from clone DKFZp586B0220)
22	L40392	ホモサピエンスクローンS164 cDNA, 3 end of cds /cds (Homo sapiens (clone S164) mRNA, 3 end of cds /cds)
23	AB023226	KIAA1009タンパク質のmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA1009 protein)
24	AB018259	KIAA0716タンパク質のmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0716 protein)
25	AJ132099	バニン様-遺伝子; vnn1遺伝子; VNN1タンパク質 (vanin-like gene; vnn1 gene; VNN1 protein)
26	AC004893	7q21.1-q31.1由来のホモサピエンスPACクローン DJ0808A01 (Homo sapiens PAC clone DJ0808A01 from 7q21.1-q31.1)
27	AF001549	ヒト染色体16 BACクローンCIT987SK-A-270G1 (Human Chromosome 16 BAC clone CIT987SK-A-)
28	X55544	転写因子 TREB タンパク質 (TREB protein)

29	AB011120	KIAA0548タンパク質のホモサピエンスmRNA (Homo sapiens mRNA for KIAA0548 protein)
30	U01877	p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (p300; transcriptional adaptor protein; E1A-binding protein)
31	L25851	インテグリンアルファE前駆体(CD103) (integrin alpha E precursor)
32	AI148772	ホモサピエンスcDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Homo sapiens cDNA, 3' end /clone=IMAGE-1714897)
33	L12691	ディフェンシンアルファ3 (neutrophil peptide-3)
34	AL086554	ホモサピエンスcDNA, 5' エンド/クローン =DKFZp564J2262-r1 (Homo sapiens cDNA, 5' end /clone=DKFZp564J2262)

表 3

No.	Genbank	健康者群		健康者群閾値		患者群		患者群閾値		患者総合		Welch T test		
		Mean	S. D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値比		P急性比較	P慢性比較	
1	AI677689	減少	1.12	0.81	-0.18	-0.76	0.92	0.61	1.90	2.33	0.82	0.049	0.947	NS
2	Z23115	減少	1.72	0.93	0.23	-0.44	0.82	0.79	2.08	2.63	0.47	0.027	0.051	
3	X69115	減少	2.19	1.20	0.27	-0.60	1.07	1.18	2.96	3.78	0.49	0.404	0.02	
4	X07024	減少	1.64	0.74	0.46	-0.07	0.76	0.44	1.47	1.78	0.47	0.043	0.008	
5	L42243	減少	1.61	0.62	0.62	0.17	0.83	0.35	1.39	1.63	0.51	0.044	0.003	
6	HG960-HT960	減少	1.53	0.48	0.75	0.40	0.79	0.48	1.55	1.89	0.52	0.082	0.001	
7	Z12173	減少	1.97	0.77	0.75	0.19	0.85	0.60	1.82	2.24	0.43	0.184	0.001	
8	X98176	減少	1.83	0.58	0.91	0.49	0.80	0.53	1.64	2.01	0.44	0.056	0	
9	W25921	減少	1.48	0.47	0.74	0.40	0.81	0.43	1.51	1.81	0.55	0.209	0.001	
10	Z35102	減少	1.53	0.36	0.95	0.69	0.80	0.36	1.37	1.63	0.52	0.048	0	
11	U28964	減少	1.57	0.51	0.75	0.38	0.84	0.33	1.36	1.59	0.53	0.046	0.001	CS
12	X74262	減少	1.47	0.45	0.75	0.43	0.83	0.39	1.45	1.72	0.56	0.196	0.001	
13	Y09568	減少	1.56	0.41	0.91	0.62	0.86	0.41	1.51	1.79	0.55	0.163	0	
14	AF038960	減少	1.61	0.60	0.66	0.22	0.83	0.48	1.61	1.95	0.52	0.247	0.001	
15	AI955897	減少	1.88	0.64	0.85	0.39	1.00	0.52	1.83	2.19	0.53	0.255	0.001	
16	X69086	減少	1.64	0.62	0.65	0.21	0.91	0.44	1.61	1.92	0.56	0.276	0.003	
17	M80629	減少	1.72	0.57	0.81	0.40	0.92	0.43	1.61	1.90	0.54	0.215	0.001	
18	U12022	減少	1.61	0.48	0.84	0.49	0.80	0.36	1.38	1.63	0.50	0.041	0	
19	X74594	減少	1.77	0.47	1.02	0.68	0.91	0.48	1.68	2.01	0.51	0.1	0	
20	M64174	減少	1.76	0.46	1.01	0.68	0.92	0.40	1.56	1.84	0.52	0.058	0	
21	M28212	減少	1.72	0.43	1.04	0.73	0.87	0.46	1.61	1.94	0.51	0.137	0	CS
22	U94333	減少	1.49	0.44	0.79	0.48	0.81	0.47	1.56	1.89	0.55	0.331	0	
23	U13948	減少	1.41	0.29	0.95	0.74	0.80	0.37	1.38	1.64	0.56	0.07	0	
24	U96919	減少	1.72	0.86	0.34	-0.28	0.86	0.46	1.61	1.93	0.50	0.198	0.008	
25	U26398	減少	1.39	0.47	0.64	0.31	0.70	0.42	1.38	1.67	0.51	0.037	0.001	
26	AF068836	減少	1.66	0.53	0.81	0.43	0.88	0.49	1.68	2.02	0.53	0.093	0.002	
27	L43821	減少	1.74	0.61	0.77	0.33	1.02	0.49	1.80	2.14	0.58	0.421	0.002	
28	U17032	減少	1.63	0.79	0.37	-0.20	0.94	0.61	1.91	2.34	0.58	0.497	0.014	
29	AB022017	減少	1.90	0.99	0.32	-0.39	0.74	0.51	1.55	1.91	0.39	0.029	0.006	
30	AF038897	減少	1.97	0.75	0.77	0.23	0.80	0.57	1.71	2.10	0.41	0.083	0.001	

No.	Genbank	健康者群		健康者群閾值		患者群		患者群閾值		患者綜合 平均值比	Welch T test	
		Mean	S. D.	5%閾值	1%閾值	平均值	標準偏差	5%閾值	1%閾值		P急性比較	P慢性比較
31	HG846-HT846	減少	1.92	0.88	0.51	-0.12	0.84	1.70	2.08	0.43	0.152	0.003
32	L04288	減少	2.39	1.48	0.02	-1.05	0.92	2.28	2.88	0.39	0.117	0.017
33	S66213	減少	2.08	1.14	0.25	-0.57	0.93	1.79	2.17	0.45	0.134	0.009
34	AF052160	減少	1.86	1.14	0.03	-0.79	0.91	1.95	2.40	0.49	0.222	0.026
35	AB015982	減少	1.64	0.64	0.62	0.16	0.91	1.84	2.25	0.55	0.418	0.003
36	S79325	減少	3.05	1.47	0.70	0.35	0.92	2.72	3.51	0.30	0.232	0.001
37	M55536	減少	2.89	1.96	-0.25	-1.67	0.88	2.74	3.56	0.30	0.274	0.007
38	X97674	減少	2.64	1.56	0.15	-0.98	0.91	2.47	3.15	0.34	0.238	0.005
39	U16028	減少	1.93	1.04	0.26	-0.49	0.95	1.96	2.45	0.44	0.3	0.007
40	M27504	減少	2.47	1.43	0.18	-0.84	1.01	2.66	3.38	0.41	0.425	0.006
41	U13044	減少	2.47	1.72	-0.29	-1.53	1.14	2.53	3.14	0.46	0.478	0.022
42	AC004990	減少	2.57	1.17	0.70	-0.14	0.88	2.57	3.32	0.34	0.276	0.001
43	AF048732	減少	2.36	1.33	0.23	-0.72	0.97	2.20	2.74	0.41	0.22	0.006
44	AF061261	減少	1.95	1.14	0.12	-0.70	0.87	2.06	2.59	0.45	0.384	0.01
45	U29671	減少	2.18	1.19	0.28	-0.58	1.06	2.36	2.93	0.49	0.438	0.01
46	AB023967	減少	2.07	1.34	-0.07	-1.04	1.11	2.12	2.56	0.53	0.354	0.039
47	U07794	減少	1.78	0.90	0.34	-0.31	0.94	2.07	2.57	0.53	0.49	0.01
48	U48736	減少	1.94	1.20	0.02	-0.85	1.01	2.19	2.71	0.52	0.57	0.02
49	AJ001810	減少	1.70	0.88	0.29	-0.35	0.98	2.14	2.64	0.58	0.943	0.009
50	A1961669	減少	1.73	0.89	0.31	-0.33	0.93	1.84	2.24	0.54	0.514	0.009
51	Z48579	減少	1.76	0.92	0.29	-0.38	0.77	1.81	2.27	0.44	0.259	0.005
52	AF047432	減少	1.82	0.78	0.58	0.01	0.84	1.95	2.44	0.46	0.298	0.002
53	U50553	減少	1.61	0.63	0.59	0.14	0.92	2.03	2.51	0.57	0.554	0.005
54	U57317	減少	2.30	1.12	0.51	-0.30	0.97	2.12	2.62	0.42	0.144	0.005
55	U08316	減少	1.91	0.94	0.40	-0.28	0.89	1.64	1.97	0.47	0.12	0.007
56	X77794	減少	1.82	0.77	0.60	0.05	1.01	1.93	2.34	0.55	0.348	0.005
57	U43083	減少	1.94	0.90	0.50	-0.15	0.91	1.76	2.13	0.47	0.193	0.004
58	AF094481	減少	1.63	0.68	0.54	0.05	0.92	1.58	1.86	0.57	0.243	0.005
59	L12002	減少	1.70	0.85	0.34	-0.28	0.86	1.57	1.88	0.51	0.195	0.009

No.	Genbank	健康者群			健康者群閾値			患者群			患者群閾値			患者総合		Welch T test	
		Mean	S. D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値比	P急性比較	有意	P慢性比較	有意			
60	AB002450	減少	1.81	1.17	-0.06	-0.90	0.93	0.64	1.96	2.41	0.51	0.316	0.51	0.316	0.037	CS	
61	X77723	減少	1.81	0.72	0.66	0.14	0.93	0.79	2.19	2.74	0.51	0.593	0.51	0.593	0.001	CS	
62	M97935	減少	2.69	1.76	-0.12	-1.39	1.06	0.99	2.65	3.34	0.39	0.321	0.39	0.321	0.012	CS	
63	AC002086	減少	2.08	1.07	0.36	-0.41	0.85	0.58	1.78	2.18	0.41	0.139	0.41	0.139	0.004	CS	
64	AF100539	減少	1.89	0.88	0.48	-0.15	0.90	0.59	1.85	2.26	0.48	0.092	0.48	0.092	0.007	CS	
65	AJ001683	減少	1.86	0.82	0.54	-0.05	1.07	1.01	2.67	3.38	0.57	0.756	0.57	0.756	0.007	CS	
66	U13896	減少	1.71	0.78	0.45	-0.11	0.96	0.87	2.35	2.96	0.56	0.61	0.56	0.61	0.012	CS	
67	U57452	減少	3.12	2.13	-0.29	-1.83	0.95	0.65	1.98	2.44	0.30	0.041	0.30	0.041	0.013	CS	
68	X14798	減少	2.40	1.46	0.07	-0.98	0.92	0.63	1.93	2.38	0.38	0.11	0.38	0.11	0.01	CS	
69	D16815	減少	2.36	1.40	0.11	-0.90	1.01	0.83	2.33	2.91	0.43	0.274	0.43	0.274	0.011	CS	
70	L22075	減少	4.79	4.19	-1.92	-4.94	0.87	1.40	3.10	4.08	0.18	0.1	0.18	0.1	0.016	CS	
71	L49229	減少	3.39	2.63	-0.82	-2.72	1.10	1.78	3.94	5.19	0.32	0.44	0.32	0.44	0.016	CS	
72	D13540	減少	3.60	2.27	-0.02	-1.65	0.99	2.09	4.34	5.81	0.27	0.399	0.27	0.399	0.004	CS	
73	W25874	減少	2.38	1.33	0.25	-0.71	0.70	0.99	2.28	2.98	0.29	0.146	0.29	0.146	0.002	CS	
74	AF007111	減少	2.10	1.22	0.15	-0.73	1.00	0.96	2.54	3.21	0.48	0.424	0.48	0.424	0.016	CS	
75	AA013087	減少	2.94	1.18	1.05	0.20	0.65	0.99	2.24	2.93	0.22	0.115	0.22	0.115	0	CS	
76	J04101	減少	3.05	1.70	0.33	-0.90	0.72	1.04	2.38	3.11	0.24	0.089	0.24	0.089	0.001	CS	
77	X74837	減少	1.93	1.09	0.18	-0.61	0.79	0.48	1.56	1.90	0.41	0.144	0.41	0.144	0.006	CS	
78	X65873	減少	1.80	0.63	0.80	0.34	0.79	0.53	1.63	2.00	0.44	0.054	0.44	0.054	0	CS	
79	U50648	減少	1.68	0.73	0.51	-0.02	0.86	0.35	1.42	1.66	0.51	0.113	0.51	0.113	0.004	CS	
80	X15949	減少	1.50	0.55	0.63	0.23	0.79	0.39	1.42	1.70	0.53	0.095	0.53	0.095	0.003	CS	
81	AI189226	減少	1.70	0.93	0.20	-0.47	0.85	0.43	1.54	1.84	0.50	0.047	0.50	0.047	0.027	CS	
82	D32039	減少	1.30	0.38	0.69	0.42	0.83	0.58	1.76	2.16	0.64	0.878	0.64	0.878	0.002	CS	
83	AL049962	減少	1.46	0.51	0.63	0.26	0.83	0.47	1.57	1.90	0.57	0.346	0.57	0.346	0.002	CS	
84	W27675	減少	1.34	0.24	0.96	0.79	0.65	0.53	1.49	1.86	0.48	0.131	0.48	0.131	0	CS	
85	AW006742	減少	1.50	0.41	0.85	0.55	0.77	0.55	1.64	2.03	0.51	0.157	0.51	0.157	0.001	CS	

No.	Genbank	健常者群		健常者群閾値		患者群		患者群閾値		患者総合		Welch T test		
		Mean	S. D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値	平均値比	P急性比較	有意	P慢性比較	有意
86	AA457029	減少	1.36	0.34	0.81	0.56	0.80	0.42	1.47	1.77	0.59	0.386	0	CS
87	J03069	減少	1.43	0.47	0.68	0.33	0.86	0.50	1.67	2.02	0.60	0.492	0.002	CS
88	Z24459	減少	1.43	0.30	0.95	0.74	0.87	0.38	1.49	1.76	0.61	0.675	0	CS
89	AB018340	減少	1.13	0.17	0.85	0.73	0.72	0.40	1.36	1.63	0.64	0.89	0	CS
90	X02751	減少	1.75	0.97	0.19	-0.51	0.81	0.72	1.96	2.46	0.46	0.186	0.017	CS
91	U94747	減少	1.44	0.79	0.17	-0.40	0.72	0.50	1.52	1.88	0.50	0.084	0.025	CS
92	AB028971	減少	1.22	0.24	0.84	0.67	0.72	0.47	1.47	1.80	0.59	0.025	0.014	CS
93	AB007923	減少	1.54	0.56	0.64	0.23	0.82	0.41	1.47	1.75	0.53	0.027	0.003	CS
94	AB026891	減少	1.73	0.99	0.14	-0.58	0.96	0.60	1.92	2.34	0.55	0.4	0.028	CS
95	U04735	減少	1.70	0.63	0.70	0.25	0.95	0.43	1.63	1.93	0.56	0.164	0.003	CS
96	X07767	減少	1.38	0.76	0.16	-0.39	0.83	0.70	1.94	2.42	0.60	0.908	0.031	CS
97	AW003733	減少	1.08	0.36	0.51	0.25	0.84	0.63	1.85	2.29	0.77	0.147	0.037	NS
98	AA058762	減少	1.38	0.73	0.21	-0.31	0.66	0.63	1.67	2.12	0.47	0.202	0.017	CS
99	M69177	減少	3.57	2.74	-0.81	-2.79	1.32	1.83	4.25	5.53	0.37	0.35	0.025	CS
100	M20560	上昇	1.97	1.48	4.34	5.41	2.20	2.70	-2.12	-4.01	1.11	0.037	0.391	NS
101	AB007977	上昇	0.69	0.73	-1.33	-1.00	1.65	1.14	-0.18	-0.97	2.39	0.566	0.007	CS
102	D10202	上昇	0.58	0.65	-1.37	-0.93	2.09	1.67	-0.58	-1.74	3.60	0.12	0.011	CS
103	AL048308	上昇	0.66	0.39	-0.39	-0.25	1.24	0.61	0.27	-0.15	1.89	0.362	0.003	CS
104	X66363	上昇	0.34	0.64	2.14	-1.15	2.32	1.98	-0.84	-2.23	6.86	0.271	0.001	CS
105	M94345	上昇	0.78	0.28	-0.23	0.13	1.30	0.48	0.53	0.20	1.66	0.035	0.015	NS
106	W27466	上昇	0.76	0.24	-0.19	0.20	1.28	0.43	0.60	0.30	1.69	0.003	0.012	
107	Y15909	上昇	0.68	0.39	-0.37	-0.22	1.27	0.45	0.55	0.24	1.87	0.022	0.008	
108	X02160	上昇	0.57	0.42	-0.49	-0.40	1.02	0.29	0.56	0.36	1.78	0.002	0.037	
109	L41827	上昇	0.70	0.37	-0.35	-0.16	1.40	0.61	0.42	-0.01	2.00	0.008	0.011	
110	AF026548	上昇	0.54	0.41	-0.49	-0.41	1.28	0.51	0.47	0.12	2.36	0.054	0.001	CS
111	X71129	上昇	0.70	0.44	-0.46	-0.33	1.45	0.80	0.18	-0.38	2.09	0.144	0.008	CS
112	U88153	上昇	0.70	0.41	-0.41	-0.26	1.28	0.65	0.24	-0.22	1.84	0.211	0.009	CS
113	U08015	上昇	0.80	0.24	-0.19	0.25	1.62	0.83	0.29	-0.29	2.02	0.078	0.007	CS
114	AB011135	上昇	0.71	0.34	-0.31	-0.09	1.27	0.58	0.34	-0.07	1.79	0.44	0.002	CS
115	X13839	上昇	0.65	0.41	-0.42	-0.30	1.53	0.81	0.24	-0.33	2.36	0.239	0.001	CS



No.	Genbank	健常者群		健常者群閾値		患者群		患者群閾値		患者総合 平均値比	Welch		T test	
		Mean	S. D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値		急性比較 有意	慢性比較 有意	P急性比較	P慢性比較
116	AF076838	0.65	0.53	-0.66	-0.57	1.37	0.67	0.31	-0.16	2.10	0.127		0.005	CS
117	AI762213	0.81	0.22	-0.16	0.31	1.35	0.86	-0.03	-0.63	1.66	0.391		0.006	CS
118	AA522537	0.89	0.42	-0.38	-0.10	1.35	0.94	-0.15	-0.81	1.51	0.6		0.052	NS
119	U66359	0.76	0.42	-0.40	-0.21	1.00	0.54	0.13	-0.25	1.30	0.18		0.06	NS
120	Z80345	1.08	1.03	-1.60	-1.32	1.06	0.60	0.11	-0.31	0.98	0.121		0.575	NS
121	L77213	0.68	0.55	-0.69	-0.59	1.26	0.96	-0.28	-0.96	1.86	0.016	CN	0.168	
122	D17530	1.05	0.62	-0.62	-0.39	0.89	0.64	-0.13	-0.58	0.85	0.015	CN	0.848	NS
123	L36645	0.78	0.46	-0.46	-0.29	1.06	0.55	0.17	-0.21	1.36	0.473		0.043	NS
124	D64109	0.60	0.52	-0.71	-0.61	1.41	1.11	-0.36	-1.14	2.35	0.771		0.01	CS
125	AI039144	1.11	0.82	-0.95	-0.79	1.40	1.29	-0.67	-1.57	1.26	0.188		0.241	NS
126	AF000573	1.27	0.72	-0.70	-0.41	1.33	1.02	-0.30	-1.02	1.05	0.046		0.426	NS
127	AB016816	0.66	0.78	-1.90	-1.16	1.54	1.66	-1.12	-2.29	2.34	0.205		0.019	NS
128	AB023211	0.72	0.34	-0.30	-0.06	1.29	0.80	0.01	-0.55	1.79	0.044	CN	0.149	
129	AA521060	0.99	0.31	-0.24	0.28	1.37	0.68	0.28	-0.19	1.38	0.055	CN	0.565	
130	X77094	0.90	0.41	-0.36	-0.05	1.64	1.11	-0.13	-0.91	1.83	0.035	CN	0.179	
131	HG2589 -HT2785	0.72	0.48	-0.51	-0.39	1.32	0.72	0.17	-0.33	1.84	0.005	CN	0.135	
132	AA528252	1.15	0.48	-0.41	0.02	1.07	0.62	0.08	-0.36	0.93	0.013		0.161	NS
133	M14648	1.07	0.42	-0.35	0.09	1.02	0.63	0.01	-0.42	0.95	0.08		0.064	NS
134	AL049435	1.07	0.34	-0.26	0.29	1.15	0.64	0.13	-0.32	1.07	0.036		0.119	NS
135	L40392	1.13	0.22	-0.16	0.61	1.05	0.64	0.02	-0.43	0.93	0.08		0.008	NS
136	AB232226	1.05	0.41	-0.34	0.09	0.96	0.61	-0.01	-0.43	0.92	0.044		0.106	NS
137	AB018259	0.84	0.69	-0.90	-0.77	1.03	0.52	0.20	-0.17	1.23	0.012		0.791	NS
138	AJ132099	1.22	0.54	-0.47	-0.04	1.08	0.72	-0.07	-0.57	0.88	0.016		0.027	NS
139	AC004893	0.88	0.29	-0.23	0.21	1.16	0.70	0.04	-0.45	1.31	0.034		0.977	NS
140	AB028973	0.73	0.47	-0.49	-0.36	1.15	0.52	0.32	-0.05	1.57	0.013	CN	0.225	
141	AF001549	1.04	0.58	-0.55	-0.30	1.02	0.78	-0.22	-0.77	0.98	0.135	CN	0.294	NS
142	X55544	1.05	0.42	-0.35	0.06	0.89	0.54	0.01	-0.37	0.85	0.11		0.082	NS
143	AB011120	0.96	0.40	-0.34	0.04	0.97	0.65	-0.07	-0.52	1.01	0.005		0.117	NS
144	U01877	1.28	0.94	-1.08	-0.89	1.36	0.99	-0.23	-0.93	1.06	0.095		0.492	NS
145	L25851	1.05	0.40	-0.33	0.12	1.10	0.80	-0.17	-0.73	1.05	0.001		0.477	NS

No.	Genbank	健常者群		健常者群閾値		患者群		患者群閾値		患者総合 平均値比	Welch T test				
		Mean	S. D.	5%閾値	1%閾値	平均値	標準偏差	5%閾値	1%閾値		P急性比較	有意	P慢性比較	有意	
146	AI148772	上昇	0.70	0.54	-0.65	-0.55	1.23	1.00	-0.37	-1.08	1.75	0.006	CN	0.891	NS
147	AL109724	上昇	0.79	0.73	-1.09	-0.91	1.45	1.13	-0.37	-1.16	1.84	0.003	CN	0.316	
148	L12691	減少	1.64	1.07	-0.08	-0.85	1.84	2.30	5.52	7.13	1.12	0.007	CN	0.325	NS
149	AL036554	減少	1.26	0.82	-0.05	-0.64	1.72	2.30	5.39	7.00	1.36	0.016		0.202	NS
150	M34379	減少	1.71	1.01	0.08	-0.65	2.25	3.42	7.72	10.12	1.32	0.007	CN	0.278	
151	AF002224	減少	9.96	11.12	-7.83	-15.84	2.53	6.68	13.22	17.90	0.25	0.613		0.04	CS
152	X69089	減少	5.03	4.83	-2.70	-6.18	1.87	2.35	5.63	7.27	0.37	0.578		0.041	CS

253.80 77.84 161.02 54.81

表 1 に記載の遺伝子は、DNA チップ上で (1) その信頼できるシグナル強度を有し、(2) 遺伝子発現変化率 (「急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較」もしくは「慢性入院患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較」) で 2 倍以上もしくは 2 分の 1 以下で、(3) 患者群と正常群における遺伝子の平均発現量の差の検定で得られた p 値が 0.05 以下という基準全てを参酌することによって、統合失調症の診断指標として特に有用であると判断された遺伝子である。なお、「p 値」とは、帰無仮説の下で、ある統計量が計測される確率のことをいう。よって、表 1 は 1) 急性未治療患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較、2) 慢性入院患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較の 2 種の統計比較で得られた遺伝子リストの合計よりなる。それゆえ、急性未投薬患者群と慢性服薬患者群をあわせて患者群とした場合、その平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較では、必ずしも p 値は、0.05 の有意確率を下回らない。

表 2 に記載の遺伝子は DNA チップ上で (1) その信頼できるシグナル程度を有し、(2) 遺伝子発現変化率「急性未投薬患者群の平均発現量と慢性入院患者の平均の平均発現量の比較」で 2 倍以上もしくは 2 分の 1 以下で、(3) 急性患者群と慢性入院患者群の遺伝子発現量の差に p 値有意性 0.05 以下という基準を全て充たすものである。これらの遺伝子は、統合失調症の進行に伴って発現が変化するものであり、統合失調症の病態そのものを反映すると考えられる。よって、これら遺伝子発現量だけを患者群と健常者群の平均発現量を比較した場合には、p 値は必ずしも 0.05 を下回らない。

しかしながら、診断の精度を向上させるまたは統合失調症の急性期と慢性期を判別する目的で、(詳細については下記の実施例を参照)、表 2 に記載された「統合失調症の進行に伴って発現変化する遺伝子」を本診断に選定することもでき、これにより診断精度を上昇させることが可能となる。これらの遺伝子もしくはタンパク質より、最も単純には p 値のみ、又は遺伝子発現変化率のみ、正常群や急

性未投薬治療患者群や慢性入院患者群の標準偏差を基準にして、指標として採用する遺伝子もしくはタンパク質を選定してもよい。

p 値のみを基準にする場合、p 値が 0.20 以下、より好ましくは 0.15 以下、より好ましくは 0.10 以下、より好ましくは 0.05 以下である遺伝子を指標として選定し得る。さらに好ましくは、p 値が 0.02 以下、0.01 以下、0.005 以下、0.025 以下、0.002 以下、又は 0.001 以下の遺伝子を指標として選定してもよい。

遺伝子発現変化率のみを基準にする場合、遺伝子発現変化率が 2.0 以上、好ましくは、遺伝子発現変化率が 2.1 以上、2.2 以上、2.25 以上、2.5 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、7.5 以上、8 以上、9 以上、10 以上の遺伝子を指標として選択し得る。

本発明の方法では、かかる基準に合致する遺伝子若しくはその断片、及び／又はこれらの遺伝子がコードするタンパク質若しくはその断片の発現量を指標とすることにより、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを客観的に診断する。

本明細書において、「統合失調症」なる語には、妄想型精神分裂病、解体型精神分裂病、緊張型精神分裂病、及び鑑別不能型精神分裂病を含む任意の型の精神分裂病が含まれる。統合失調症に関与する遺伝子については遺伝学的にも多型の存在が知られているので、より多くの遺伝子の発現を捕らえる方法が理想的であり、DNA チップを利用し、今回のように複数の遺伝子発現指標を利用して、「統合失調症」の診断をする方法を開発できた。よって、上記表 1 と表 2 の遺伝子リストにある遺伝子のうち、1 個、より好ましくは 2 個、より好ましくは 5 個、10 個、20 個、30 個、50 個、100 個の遺伝子発現を測定して、総合的に判定することが望ましいと考えられる。

本発明の方法では、表 1 と表 2 に記載の Genbank 受付番号により示される遺伝子群から選択された、該遺伝子により規定される少なくとも 1 つの核酸若しくはその断片、及び／又はこれらの核酸がコードする少なくとも 1 つのタンパク質若しくはその断片を定量する。一般に 1 つの遺伝子に対して違った名称およびタン

パク質名又は違った Genbank 受け付け番号も、登録又は通称されている場合があるが、それらによって特定される核酸も本発明の範囲内である。

「統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸と相補的な核酸」とは、典型的には、表 1 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子の mRNA 及び cDNA を意味する。また、「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、典型的には、表 2 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子の mRNA 及び cDNA を意味する。また、これらの mRNA 又は cDNA の翻訳領域の末端及び／又は内部に調節配列やポリアデニル配列等の任意のポリヌクレオチドが含まれていてもよい。

また「統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の断片」とは、表 1 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリヌクレオチドを意味するものであり、典型的には、表 1 に記載の Genbank 受付番号により示される遺伝子に対応する mRNA 又は cDNA の制限断片であり得る。同様に、「統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の断片」とは、表 1 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリペプチドを意味するものである。

また「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表 2 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリヌクレオチドを意味するものであり、典型的には、表 2 に記載の Genbank 受付番号により示される遺伝子に対応する mRNA 又は cDNA の制限断片であり得る。同様に、「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」とは、表 2 に記載した Genbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸がコードするタンパク質の、生物学的機能を保持した一部分からなるポリペプチドを意味するものである。

本明細書において、「核酸」なる語には、任意の単純ヌクレオチド及び／又は修

飾ヌクレオチドからなるポリヌクレオチド、例えば cDNA、mRNA、全 RNA、hnRNA、等が含まれる。「修飾ヌクレオチド」には、イノシン、アセチルシチジン、メチルシチジン、メチルアデノシン、メチルグアノシンを含むリン酸エステルその他、紫外線や化学物質の作用で後天的に発生し得るヌクレオチドも含まれる。

血液中の単核球は単核白血球とも呼ばれ、血液中に含まれる単核細胞で大リンパ球に相当する。これには炎症部位のマクロファージが含まれ、強い食作用を有する。この単核球は抗凝固処理した総血球画分より非等張下で赤血球を除去した後の血球画分を蔗糖密度勾配遠心分離法やフィコール遠心分離法を用いて細胞体積による分別により精製される。もしくは、この単核球に特異的な細胞表面抗原に対する抗体を利用してセルソーターを用いて単離することも可能である。

核酸を定量する場合、被験者から試料を採取した後、通常は、該試料からリボ核酸を抽出する操作を行う。生体成分から核酸を抽出する方法としては、例えばフェノール抽出、エタノール沈殿その他、任意の抽出方法を使用し得る。更に mRNA を抽出する場合には、オリゴ dT カラムにかけてもよい。

核酸の量が少ないときには、必要に応じて、核酸を増幅する操作を行うことにより定量してもよい。増幅操作は、例えば、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 等のポリメラーゼ連鎖反応 (以下 PCR と略記する) によって行い得る。また、以下に記載するように、定量操作として又は定量操作を兼ねて増幅操作を行ってもよい。

必要に応じて、抽出操作及び／又は増幅操作を行った後に、表 1 と表 2 に記載の Genbank 受付番号により示される遺伝子を規定する核酸の少なくとも 1 つの核酸又はその断片を定量する。あるいは該核酸がコードするタンパク質の少なくとも 1 つのタンパク質又はその断片を定量する。

核酸を定量するためには、定量的 PCR、ノーザンブロット法、RNA 消化酵素保護マッピング法及びそれらの組み合わせを含む本分野で周知の任意の方法を使用し得る。定量すべき遺伝子の種類が少ない場合は、これら定量的 PCR、ノーザン

ブロット法、RNA 消化酵素保護マッピング法が有効である。実施例では DNA チップを用いているが、測定する遺伝子の種類が少ない場合には、上記の方法がより簡便で、安価である。しかし、本発明の実施態様は DNA チップを用いた方法に限定されるものではない。

定量的 PCR としては、典型的には、放射性物質、例えば  $^{32}\text{P}$  でラベルされたヌクレオチドを用いて増幅産物を内部標識する方法を使用し得る。また、放射性物質でラベルされたプライマーを用いて増幅産物をエンドラベルする方法も使用し得る。標識された増幅産物は、ゲル濾過、アルコール沈澱、トリクロロ酢酸沈澱、グラスフィルター等への物理的吸着を含む周知の方法を用いて、遊離の放射性ヌクレオチド又はプライマーと分離することができる。続いて、電気泳動やハイブリダイゼーションを行って又は行わずに、液体シンチレーション、オートラジオグラフィー、イメージングプレート（バイオイメージングアナライザー (BAS; 富士写真フィルム) 等）等の操作によって、増幅産物を定量する。放射性物質の代わりに、蛍光物質や発光物質を標識物質として使用し、分光蛍光光度計、蛍光用マイクロプレートリーダー、CCD カメラを用いて増幅産物を定量してもよい。また、PCR 操作中に標識物質を取り込ませない場合には、エチジウムブロマイド、SYBR Green I、PicoGreen (Molecular Probes 社) 等のインターカレート蛍光色素を用いて増幅産物を検出することもできる。

定量的 PCR を行わない場合、最も一般的には、核酸を含む試料を電気泳動にかけ、サザンブロットやノーザンブロットを行った後、検出可能な標識物質でラベルされたプローブを用いて定量する。

また、多種類の核酸を同時に定量する場合には、これらの手法と共に、又はこれらの手法に代えて、DNA チップや DNA マイクロアレイを用いてもよい。この場合、一度の操作で他種類の核酸を定量・解析できるので、確率乗算や一次線形判別には有効な手段の一つである。また本願明細書に記載された、上記の「統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸」を固相化した DNA

チップや DNA マイクロアレイを作製して統合失調症の診断の目的で使用する、またはキット化することも可能である。核酸を固定化した DNA チップや DNA マイクロアレイの作製には種々の方法を用いることが可能であるが、その様な方法は本技術分野の当業者に良く知られている。具体的にはマイクロアレイの作製方法としては、非常に高密度に DNA を基盤状に配列してそれを解析していく方法や、基盤上で直接 DNA を合成していく方法などがある。非常に高密度に DNA を基盤上に配列することは、例えば市販のスポッターなどを使用することにより行うことができる。

核酸の定量に代えて、又は核酸の定量と共に、核酸（遺伝子）がコードする遺伝子産物たるタンパク質を定量することにより、遺伝子の発現量を間接的に推定してもよい。本発明の方法によって、統合失調症を診断するには、核酸よりも、核酸がコードするタンパク質を定量することも有用であることが多いであろう。従って、タンパク質を定量することによって、間接的に核酸を定量する場合には、定量するタンパク質が、健常人（非精神病患者）と比較して、統合失調症患者でどの程度変化しているかを調べておくことが好ましい。

タンパク質を細胞から抽出する方法、及びタンパク質を定量する方法としては、本分野において周知である任意の方法を使用し得る。多くの血球で作られた遺伝子産物たるタンパク質は血液中に放出されていることが多いので、血液中、血漿中又は血清中のタンパク質をもって被験者の試料とできる。タンパク質を定量する場合には、ウエスタンブロット法、固相酵素免疫検定法を含む酵素免疫検定法、免疫細胞化学法、免疫組織化学法を使用し得る。代わって、より直接的に目的のタンパク質に対する抗体が利用できる場合、細胞を免疫細胞化学の手法により蛍光染色して、その蛍光強度をセルソーター等で定量することで判定することも可能である。

なお、本明細書においては最も一般的な操作の概略を示すが、それは例示したものであり、それによって限定されると解釈されるべきではない。よって、上記



方法の様々な変法や全く異なる方法も使用することができる。

現在、電気泳動装置やPCR装置等を組み合わせて、核酸の抽出、増幅、分離、定量を全自動で行う装置が市販されているので、このような装置を用いることも好ましい。このような装置を用いれば、通常の臨床検査と同じように、統合失調症の診断を行うことが可能となる。

所定の核酸の定量に続いて、その定量値を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを判定する。単一の核酸の定量値を指標として診断する場合、正常値を参考にして適切な閾値を設定し、該閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症である可能性が高い。表1において、No. 1 から No. 98、No. 129 から No. 132 の遺伝子については、統合失調症によりその発現量が減少する遺伝子群であり、測定値が設定した健常者の閾値を下回っていれば、統合失調症である可能性が高いと判定し得る。

一方、表1に挙げられている遺伝子群のうち No. 99 から No. 128 は、統合失調症によりその発現量が増加する遺伝子群であり、測定値が設定した健常者の閾値を上回っていれば、統合失調症である可能性が高いと判定し得る。また、表3に示す遺伝子群のうち「CN」のマークが付された24個の遺伝子は健常者と未投薬患者の比較より抽出した遺伝子群であり、「CS」のマークが付された111個の遺伝子は健常者と慢性患者の比較より選定された遺伝子群である。

また逆に表1において No. 1 から No. 98、No. 129 から No. 132 の遺伝子について被験者の当該核酸の測定値が既知の統合失調症の全体の閾値を上回っていれば、患者群に該当しない。つまり「正常」と判定される。逆に表1において No. 99 から No. 128 の遺伝子について被験者の当該核酸の測定値が既知の統合失調症の急性期と慢性期の閾値を下回っていれば、患者群に該当しない。つまり「正常」と判定される。

現況では、統合失調症は、複数の疾患（妄想型精神分裂病、解体型精神分裂病、緊張型精神分裂病、及び鑑別不能型精神分裂病）からなる症候群と考えられてい

るので、単一遺伝子の発現量から判定するよりは、統合失調症に対して判定有意性の高い複数の遺伝子を組み合わせ、総合的に診断することが望ましい。

以下のように、閾値は、所望の診断精度に応じて選定すればよい。

非統合失調症健常者群（以下、正常群と称する）と統合失調症患者群（以下、単に患者群と称する）における遺伝子発現量の分布が何れも明らかになっているときには、例えば、定量すべき核酸を採取した個体が正常群に属する確率が 10%、5%、又は 1%であるように上限閾値、もしくは下限閾値を設定する。

正常群の遺伝子発現量の分布のみが明らかになっているときには、定量すべき核酸を採取した個体が正常群に属するという仮定の下で、該核酸についてそのような定量値が得られる確率（以下 p 値という、変化方向があらかじめわかっているので片側確率でもよい）が、10%、より望ましくは 5%、さらに好ましくは 1%であるような核酸の量又は濃度を閾値として設定し得る。たとえば、DNA チップによる遺伝子発現定量による値では、表 3 に示す 5 % 閾値、1 % 閾値により、測定した値を持つ検体が正常群や患者群に属するという無為仮説を検定することができる。

DNA チップによらない核酸の定量法で、表 1 と表 2 の遺伝子の一部もしくは複数を使って「正常」「異常」の判定をするばあい、あらかじめその方法で、健常者と統合失調症患者の該当遺伝子の分布、分散を調べておいたほうがよい。そのばあい、健常者群、もしくは患者群の遺伝子発現量の分布のみが明らかなきにも、同様の統計手法によって解析し得る。p 値の計算は、例えば、t 検定やノンパラメトリック検定等の検定手法によって算出することができる。

その他の正常群及び／又は患者群における遺伝子の発現量の統計学的分布を明らかにするには、典型的には、少なくとも 5 個体、好ましくは 10 個体、より好ましくは 20 個体、なお好ましくは 30 個体、なおさらに好ましくは 50 個体、最も好ましくは 100 個体の発現量を測定すべきである。

また、統合失調症との相関率や判定信頼性に応じて、選択した複数の遺伝子の

発現量の値に異なる重みをつけて加算したり、個々の遺伝子の発現量の値を乗算や数式変換して判定率を上げたりすることができる。任意の様々な統計手法を用いて、被験者が統合失調症に罹患しているか否かをさらに正確に判定することも可能であるが、そのような手法を用いた診断方法も、当然、本発明の方法の範囲に属する

単一の核酸の定量値を指標として診断する場合には、以下の実験例で詳述されているように、正常群と患者群の何れか発現量が多く両者の絶対遺伝子発現変化率（実施例参照）が2倍以上で、且つ平均の差の検定におけるp値が5%以下である核酸を指標とすることが好ましい。

複数の核酸の定量値を指標として診断する場合には、それぞれの核酸について適切な閾値を設定し、単一の核酸を指標とする場合と同様に、各遺伝子の発現量が閾値を上回っているか、又は下回っているかを調べる。

所望の診断精度に応じて、1つの核酸の定量値が閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症の可能性があると判定し得る。2以上の核酸の定量値が閾値を上回っているか、又は下回っていれば、統合失調症の可能性がさらに高いと判定し得る。確定的な判定を下したい場合には、より多くの核酸の定量値が閾値を上回っているか、下回っているときに、統合失調症であると判定する。これら複数の遺伝子発現量を数式や確率乗算で、加重線型加算等の統計計算を通じて判定することも可能である。

さらに、本発明の診断方法は、従来の主観的診断方法と併用することもできる。また、何らかの方法によって、確定的に統合失調症であることが明らかな患者から、本発明の診断方法において指標として使用し得る核酸の定量値についてのデータを収集することができれば、本発明の診断方法のみによって確定的な判定を下すことも可能となる。

本発明の主題は、統合失調症の客観的診断方法を提供することに存するのであって、本明細書に具体的に記載した個々の抽出操作、増幅操作、及び解析操作に

存するのではない。従って、上記各操作以外の操作を用いた診断方法も本発明の範囲に属することに留意しなければならない。

以上のごとく、本発明の方法を用いれば、核酸（遺伝子）の発現量を指標とすることにより、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを客観的に診断することができる。

また本発明の方法は、統合失調症の急性期から慢性期への移行を診断する目的にも有用である。即ち表 2 に記載されている遺伝子群は、既に述べた様に、急性患者群と慢性患者群において発現に差が認められた遺伝子の群であるために、これらの遺伝子は統合失調症の病態変化を反映するものである。よって表 2 に記載されている遺伝子を指標として、被験者の統合失調症が急性の病態であるか、又は慢性的な病態へ移行しているかを客観的に診断することができる。

また、本発明の診断方法は、法的責任能力の有無を調べる目的で、又はその他の目的で行われる精神鑑定に適用することも可能である。

更に本発明の方法を統合失調症の医薬の開発において使用することも可能である。その様な場合には、例えば、スクリーニングすべき候補物質を、統合失調症のモデル動物に投与して、当該候補物質の投与により本発明の方法で判定した場合に統合失調症が治癒している場合には、当該候補物質は統合失調症の医薬として有効であると判定される。より具体的には、例えば統合失調症においてその発現が減少する遺伝子により規定される核酸（表 1 No. 1-98, No. 129-132）の定量値が、候補物質投与前と比較して有意にコントロール側へ変化する場合には統合失調症の医薬として有効である。例えば表 3 で未治療急性患者において有意な発現変化を示した遺伝子で規定される核酸もしくはその遺伝子産物の定量値が、薬物治療を施した入院慢性患者において正常値へと改善方向にある遺伝子は薬効を反映するものと考えられ、具体的には No1（ホモサピエンス cDNA, 3' エンド / クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06.x1:Genbank No. AI677689）, No100（リポコルチン-III:Genbank No. M20560）, No146（ホモサピエンス cDNA, 3' エン

ド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1:Genbank No. AI148772) , No139 (7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01:Genbank No. AC004893) , No148 (ディフェンシンアルファ 3:Genbank No. L12691) が相当する。

また表 1 又は表 2 に記載した遺伝子の中で、タンパク質のリン酸化及び脱リン酸化修飾に関与する酵素の遺伝子発現レベル (mRNA 量) を測定することは、統合失調症の診断を行う目的で特に有用である。具体的には、(1) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)、(2) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)、(3) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)、(4) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)、(5) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)、(6) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)、(7) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)、(8) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)、(9) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)、(10) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)、(11) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)、(12) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)、(13) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)、(14) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)、(15) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548) 及び(16) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213) の 16 種類のタンパク質をコードする遺伝子発現のレベルを一次線形判別分析することにより、統合失調症患者と健常者とを区別することが可能である。

これらの遺伝子レベルは鬱病患者やパニック症候群患者においては、コントロールと比べて変化しないために、これらの他の精神疾患との分別診断を行う目的

においても、本発明の診断方法は有用である。また、複数の遺伝子を組み合わせて判定を行うという態様において、測定に係る遺伝子の中に上記の 16 種類の遺伝子が含まれていることは、精度を高めるという意味で好ましい。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するものではない。

### 実施例

本実施例では、本発明者らによって同定された診断指標となり得る遺伝子について説明する。

本研究では、統合失調症の急性患者（未投薬）の血液（サンプル群 N1 から N5）と統合失調症の慢性入院患者（治療薬服薬）の血液（サンプル群 S1 から S12）と精神疾患を持たない健常者ボランティア（サンプル群 C1 から C9）の血液から、抗凝固剤存在下でベノジェクト真空採血管を用いて単核球を精製分離した。ISOGEN 核酸抽出キット（ニッポンジーン社）を用いて RNA を抽出した。

AFFYMETRIX 社のプロトコールに従って、T7 プロモーター付きのオリゴ dT プライマーから逆転写酵素を用いて cDNA を合成し、大腸菌 DNA ポリメラーゼにより 2 本鎖 DNA とした。これを精製した後、T7RNA 合成酵素によりビオチン UTP を基質として cRNA を転写させ、得られた cRNA は酢酸マグネシウム：カリウム液の処理により断片化した。これら cRNA を 30 マイクログラム、AFFYMETRIX 社製の GENECHIP—U95A（version2）にハイブリダイズさせた後、発現量の一括測定とパターン化（分子発現プロファイリング）を行った。ハイブリダイゼーションシグナルは、アビジン/R-Phycoerythrin により蛍光可視化した。これをヒュレットパッカー社製の蛍光リーダー（GENE Array SCANNER G2500A）で読み取った。各遺伝子スポットに対応するシグナルは、AFFYMETRIX 社 Microarray Suite プログラムを用いて、PM（パーフェクトマッチ）のオリゴプローブ上へのシグナル合計から、MM（ミスマッチ）のオリゴプローブ上へのシグナル合計を引き算したも

のである。DNA チップ間のばらつきを補正するため、これを各 DNA チップの陽性遺伝子の中央値（中央値値）に対する比として表して数値の標準化を行なった。

複数の統合失調症患者に広く量的変化を示す遺伝子を確定するために、統合失調症の急性患者（サンプル群 N1 から N5）と精神疾患を持たない健常者ボランティア（サンプル群 C1 から C9）の比較と、統合失調症の慢性患者（サンプル群 S1 から S12）と精神疾患を持たない健常者ボランティア（サンプル群 C1 から C9）の比較を、別々に実施した。表 4 は健常者ボランティア C1-C9 におけるデータであって、4-1 には各個体における値を示し、表 4-2 にはそれから得られた平均値と S.D を示す。表 5 は非投薬患者 N1-N5 と慢性投薬患者 S1-S12 におけるデータである。表 5-1 には非投薬患者における値を、表 5-2 には非投薬患者における値をそれぞれ示し、表 5-3 はそれから得られた平均値と S.D を示す。

表 4

4-1

Genbank	固体 遺伝子番号	健康者 C1	健康者 C2	健康者 C3	健康者 C4	健康者 C5	健康者 C6	健康者 C7	健康者 C8	健康者 C9
U26398	25	1.01	1.25	1.27	0.99	2.33	1.83	1.61	1.40	0.85
J04101	76	0.37	4.55	1.09	4.95	3.33	5.32	2.83	2.96	2.05
AW006742	85	1.71	1.36	1.01	1.73	1.82	1.57	2.02	0.73	1.59
AB028971	92	1.05	1.60	0.99	1.23	1.26	1.49	1.33	0.83	1.24
AW003733	97	1.36	0.82	1.65	1.02	0.45	1.44	1.05	0.97	0.97
D10202	102	0.50	10.00	1.12	6.54	3.10	2.88	10.00	0.90	2.53
L41827	109	1.05	1.61	1.14	7.85	0.75	2.85	1.08	2.65	1.37
U08015	113	1.21	1.32	1.53	0.85	3.18	1.01	1.03	1.33	1.24
AB028973	140	0.90	2.74	2.67	1.53	6.77	1.79	1.10	1.33	0.59
AL036554	149	0.36	1.54	0.00	1.46	2.65	1.00	0.77	1.60	1.99
AF002224	151	1.29	1.90	12.03	4.89	26.43	27.89	15.20	0.00	0.00
		-7.00	4.00	3.00	3	7.00	7.00	-1.00	-3.00	0.00



4-2

Genbank	平均	標準偏差
U26398	1.39	0.47
J04101	3.05	1.70
AW006742	1.50	0.41
AB028971	1.22	0.24
AW003733	1.08	0.36
D10202	1.73	1.53
L41827	1.43	2.69
U08015	1.24	4.15
AB028973	1.37	2.13
AL036554	1.26	0.82
AF002224	9.96	11.12

表 5

5-1

Genbank	個体 遺伝子番号	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者	非投薬患者
		N1	N2	N3	N4	N5
U26398	25	0.67	1.31	1.05	0.93	0.73
J04101	76	1.57	3.16	0.00	2.45	0.12
AW006742	85	1.76	1.52	0.71	0.34	0.79
AB028971	92	1.01	0.00	0.79	0.83	0.14
AW003733	97	1.59	1.60	1.37	0.83	1.50
D10202	102	0.40	3.71	0.35	0.44	2.31
L41827	109	0.62	1.21	0.53	0.62	0.74
U08015	113	0.56	1.49	0.44	0.61	1.00
AB028973	140	0.92	0.90	0.60	0.64	0.46
AL036554	149	0.00	0.57	0.00	1.00	0.00
AF002224	151	5.52	27.27	0.00	0.00	0.00
		-7.00	1	-9.00	-11.00	-9.00

5-2

Genbank	個体 遺伝子番号	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者
		S1	S2	S3	S4	S5	S6
U26398	25	0.42	0.80	1.20	0.00	1.06	0.46
J04101	76	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.91
AW006742	85	1.09	0.57	1.65	0.29	0.99	0.14
AB028971	92	0.32	0.71	0.62	0.57	0.18	1.37
AW003733	97	0.08	0.98	1.06	0.78	0.06	0.00
D10202	102	0.32	0.26	0.47	4.80	0.28	0.76
L41827	109	0.66	0.61	0.36	1.14	0.95	1.16
U08015	113	0.67	0.27	0.36	0.49	1.22	1.00
AB028973	140	2.89	0.70	0.61	0.74	0.83	2.02
AL036554	149	3.80	0.00	3.74	1.33	7.19	0.00
AF002224	151	1.37	0.00	2.46	0.00	0.00	0.00
		-9.00	-11.00	-9.00	-9.00	-9.00	-7.00

Genbank	個体 遺伝子番号	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者	慢性投薬患者
		S7	S8	S9	S10	S11	S12
U26398	25	0.00	0.00	1.08	0.51	0.71	1.05
J04101	76	0.00	0.00	2.30	1.15	0.00	0.36
AW006742	85	0.21	0.90	0.36	0.15	0.31	1.35
AB028971	92	1.10	1.06	0.81	1.12	1.57	0.00
AW003733	97	0.00	0.19	0.15	1.09	1.70	1.24
D10202	102	0.39	0.16	0.39	1.61	10.00	1.25
L41827	109	0.58	0.59	0.45	2.45	0.84	2.00
U08015	113	1.12	0.91	0.91	1.10	0.55	0.38
AB028973	140	1.23	1.22	1.67	0.71	0.66	3.19
AL036554	149	6.82	0.72	0.85	1.36	1.14	0.71
AF002224	151	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.46
		-9.00	-11.00	-9.00	-3.00	-5.00	-5.00

## 5-3

Genbank	平均	標準偏差	平均値比
U26398	0.70	0.42	0.51
J04101	0.72	1.04	0.24
AW006742	0.77	0.55	0.51
AB028971	0.72	0.47	0.59
AW003733	0.84	0.63	0.77
D10202	0.48	0.60	0.28
L41827	0.72	1.63	0.50
U08015	0.62	1.20	0.50
AB028973	0.87	1.92	0.64
AL036554	1.72	2.30	1.36
AF002224	2.53	6.68	0.25

本実験例では、(1) 表 1 に記載の遺伝子は、DNA チップ上で PRESENCE Call により信頼できるシグナル強度を有し、(2) 遺伝子発現変化率（「急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較」もしくは「慢性服薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較」）もしくは「急性未投薬患者群と慢性服薬患者群の平均発現量の比較」において 2 以上もしくは 2 分の 1 以下の変化を示し、(3) 非投薬患者 (CN) もしくは慢性投薬患者 (CS) のいずれかの患者群と正常群における遺伝子の平均発現量の差を、もしくは急性未投薬患者と慢性服薬患者 (NS) の比較による差を Welch の t 検定による有意差検定を用いて得られた p 値が 0.05 以下である、という 3 つの基準を満たす遺伝子を、12000 遺伝子の中から探索した。急性未投薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量間の比較から 24 遺伝子が同定され、慢性服薬患者群の平均発現量と健常者群の平均発現量の比較で 111 遺伝子が、急性未投薬群と慢性服薬群で 34 遺伝子が発見された。これら遺伝子の発現は、急性もしくは慢性統合失調症で有意に変化しているものである。

したがって、この基準で選定された表 1 と表 2 に記載の遺伝子は、統合失調症

の診断指標として特に有用であり、今回実施した DNA チップによる各群の平均値、分散、確率のデータ（表 3 に記載）は、実際の統合失調症の診断基準を作成するのに有用である。

#### 実施例 1：単独判定

本実施例では、患者の末梢血単核球を用いた 1 遺伝子、エリスロブラストシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (EST-1) タンパク質の mRNA (v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1; GenBank 登録番号 J04101) の発現量を指標とした統合失調症の診断方法について説明する。

まず、患者の末梢血単核球、酸フェノール抽出法で純粋な RNA を抽出した。AFFIMETRIX 社のプロトコールに従い、cDNA、dDNA、cRNA を作成後、断片化し、DNA チップ (U34HUMAN) とハイブリダイズさせてから、ETS-1 タンパク mRNA (GenBank 登録番号 J04101) 量を定量し、DNA チップ上で有意なシグナルを与えた全遺伝子の中央値（メジアン値）に対する比として表すことで、標準化を行った。

表 4 と表 5 のデータより、コントロール群と患者群における分布は以下のとおりである。

- (1) コントロール群分布 (N=9) ; 平均値 3.05、標準偏差 1.70、5 % 下限閾値 0.33
- (2) 患者群分布 (N=17) ; 平均値 0.72、標準偏差 1.04、5 % 上限閾値 2.38、1 % 上限閾値 3.13

実際にその測定に使った全 26 サンプルの個々の実数は、表 3 と表 4 にあるように、(C1) 0.37、(C2) 4.55、(C3) 1.09、(C4) 4.95、(C5) 3.33、(C6) 5.32、(C7) 2.83、(C8) 2.96、(C9) 2.05、(N1) 1.57、(N2) 3.16、(N3) 0.00、(N4) 2.45、(N5) 0.12、(S1) 0.00、(S2) 0.00、(S3) 0.24、(S4) 0.00、(S5) 0.00、(S6) 0.91、(S7) 0.00、(S8) 0.00、(S9) 2.30、(S10) 1.15、(S11) 0.00、(S12) 0.36 であって、C2, C4, C5, C6 の 4 名が患者群分布の 1 % 上限閾値 3.13 を上回り、99 % の信頼性

で統合失調症の群に属さない。つまり「正常」とであると判定される。

逆に、N3, N5, S1, S2, S3, S4, S5, S7, S8, S11 の 10 名において、本遺伝子の発現量がコントロール群分布の 5 % 下限閾値 0.33 を下回るため、95 % の信頼性で非統合失調症（正常）の群に属さない、つまり「異常」と判定される。その他の 12 名については、判定不能となる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

#### 実施例 2：組み合わせ判定

本実施例では、患者の末梢血単核球を用いた 1 遺伝子、ETS-1 タンパク mRNA (v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1; GenBank 登録番号 J04101) の発現量の判定に、KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) 遺伝子と NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録番号 AW003733) の遺伝子の発現量の判定を組み合わせ、診断率を上げる方法を記述する。

実施例 1 と同様に DNA チップ (U95A version2) を用いて、KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) の遺伝子発現量を測定する。KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) 遺伝子コントロール群分布の 1 % 下限閾値 0.66 と患者群分布の 1 % 上限閾値 1.80 に対して、測定サンプルの中央値補正した値を比較することで、実施例 1 と同様に単独の診断が可能である。表 4 と表 5 の計 26 名のサンプル例 (C, N, S の各群の合計) では、1.80 以上であって「正常」の判定がなされた例は 0 名であり、0.66 以下である N2, N5, S1, S3, S4, S5, S12 の 7 名に対して「異常」の判定がなされる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

また、NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録番号 AW003733) の遺伝子についても、同様に、コントロール群分布 1 % 下限閾値 0.25 と患者群分布 5 % 上限閾値 1.82 に対して、未知サンプルの中央値補正した値を比較することで、実施例 1 と同様に単独の診断が可能である。表 4 と表 5 の計 26 名のサンプル例 (C, N, S の各群の合計) では、1.82 以上であって「正常」の判定がなされた例は 0 名であり、0.25 以下である S1, S5, S6, S7, S8, S9 の 6 名に対して「異常」の判定がなされる。よって、この閾値を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し又は患者群を「正常」と判定するような誤診断は生じなかった。

ETS-1 タンパク (GenBank 登録番号 J04101) 遺伝子の発現量、KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) 遺伝子の発現量と NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録番号 AW003733) 遺伝子の発現量による 3 つの判定を組み合わせ、どれかの判定を最終判定とすると、正常群の全 9 例中、C2, C4, C5, C6 の 4 例に「正常」の判定が下り、患者群では、N1, N4, S10 の 3 例を除く、17 例中 14 例で「異常」の判定ができる。よって、この判定方法を用いる限り、コントロール群を「異常」と判定し、又は患者群を「正常」と判定する誤診断は生じなかった。

従って、何れかの遺伝子の発現量が単独でも有意であれば、統合失調症であると診断することで、より精度で統合失調症を診断することが可能となる。

### 実施例 3 : 総合確率判定

本実施例では、本実験結果で得られた非患者コントロールの遺伝子発現量の統計分布の状況に照らし合わせて、患者群の遺伝子発現量が異常値 (はずれ値) である複数の遺伝子を組み合わせることで、より信頼性の高い統合失調症の診断を目指す方法について説明する。

本実施例では、下記 11 遺伝子に対し健常人の遺伝子発現量（単位；DNA チップの中央値比）の分布分散を示す。なお、6) platelet-activating factor receptor (GenBank 登録番号 D10202)、7) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank 登録番号 L41827)、8) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells (GenBank 登録番号 U08015) の 3 つの遺伝子は、統合失調症に伴って発現が上昇するので、遺伝子発現量の逆数の分布を記載した。健常者コントロールの遺伝子発現量の平均値、標準偏差、閾値、および各遺伝子のサンプルのデータは表 3 と表 4 に示されている。

- 1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank 登録番号 U26398) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.39 $\pm$ 0.47。
- 2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank 登録番号 J04101) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 3.05 $\pm$ 1.70。
- 3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1. (GenBank 登録番号 AW006742) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.50 $\pm$ 0.41。
- 4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds. KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.22 $\pm$ 0.24。
- 5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録番号 AW003733) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.08 $\pm$ 0.36。
- 6) platelet-activating factor receptor (GenBank 登録番号 D10202) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.73 $\pm$ 3.75。
- 7) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank 登録番号 L41827) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.43 $\pm$ 2.22。
- 8) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank

登録番号 U08015) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.24 $\pm$ 0.69。

9) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank 登録番号 AB028973) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 0.73 $\pm$ 0.47。

10) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank 登録番号 AL036554) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 1.26 $\pm$ 0.82。

11) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank 登録番号 AF002224) 平均値 $\pm$ 標準偏差は 9.96 $\pm$ 11.12。

表 4 と表 5 にあるように、健常者コントロールの遺伝子発現量の平均値に比較して、検定すべきサンプルの遺伝子量が、この数値より大きい場合に +1 を、これより小さい場合に -1 を与える。例えば、N1 の場合には、1), 2), 4), 6), 7), 8), 9), 10), 11) の 9 つの遺伝子について + が与えられて +9 となり、3), 5) の 2 つの遺伝子について - が与えられて -2 となるので、合計の値は +7 となる。また、N2 の場合には、2), 3), 5), 6), 8), 11) の 6 つの遺伝子について + が与えられて +6 となり、1), 4), 7), 9), 10) の 5 つの遺伝子について - が与えられて -5 となるので、合計の値は +1 となる。

このようにして、上記 11 の遺伝子についてこれらの比較と点数加算をし、-8 以下を「統合失調症に罹患している (異常)」( $P < (1/2)^8$  乗  $< 0.004$ ) と判定し、-5 から -7 ( $P = 0.03 - 0.008$ ) からを「統合失調症に疑陽性 (異常である可能性が疑われる)」と判定した。その結果、17 例のうち 11 例 (N3, N4, N5, S1, S2, S3, S4, S5, S7, S8, S9) が「統合失調症に陽性 (異常)」と、4 例 (N1, S6, S11, S12) が「統合失調症に疑陽性 (異常である可能性が疑われる)」と、2 例 (N2, S10) が「未確定」と、それぞれ判断されうる。このように、複数の遺伝子の発現レベルを健常者コントロールの分布・分散と比較し、各確率を乗算することで、高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。このように DNA チップを用いれば、多数の検体の遺伝子発現量を同時に測定できるという利点がある。



#### 実施例 4 : 線形判別分析

本実施例では、慢性患者群および急性患者群において、また急性患者と慢性患者間での遺伝子発現が変化する複数の遺伝子を用いて、被験者の測定値に過重を加えて線形加算することで、より信頼性の高い統合失調症の診断を目指す方法について、表 6 の例について説明する。

表 6

		判別得点Y
健常者	C1	8.87
健常者	C2	15.02
健常者	C3	3.54
健常者	C4	12.05
健常者	C5	13.00
健常者	C6	11.19
健常者	C7	12.67
健常者	C8	7.07
急性患者	C9	7.98
急性患者	N1	-2.80
急性患者	N2	-8.65
急性患者	N3	-10.74
急性患者	N4	-11.45
慢性患者	N5	-12.55
慢性患者	S1	-12.81
慢性患者	S2	-5.24
慢性患者	S3	-5.12
慢性患者	S4	-16.51
慢性患者	S5	-11.67
慢性患者	S6	-10.66
慢性患者	S7	-4.67
慢性患者	S8	-4.52
慢性患者	S9	-6.30
慢性患者	S10	-17.77
慢性患者	S11	-11.84
慢性患者	S12	-19.31

本実施例では、下記の急性統合失調症での発現変化遺伝子7個(1, 2, 3, 7, 9)と慢性統合失調症での発現変化遺伝子3個(4, 8, 10)に加えて、急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子2個(5, 6)のmRNA発現レベルを被験者の末梢血単核球において測定する。

1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank 登録番号 U26398) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X1。

2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank 登録番号 J04101) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X2。

3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1 ; ESTwr 2 8 g 1 O. X1 (GenBank 登録番号 AW006742) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X3。

4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds. KIAA1048 protein (GenBank 登録番号 AB028971) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X4。

5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録番号 AW003733) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X5。

6) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank 登録番号 AL036554) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X6。

7) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank 登録番号 AF002224) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X7。

8) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank 登録番号 L41827) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X8。

9) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank 登録番号 U08015) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X9。

1 0) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank 登録番号 AB028973)  
中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数  $X_{10}$ 。

被験者の上記遺伝子発現レベル  $X_1$  から  $X_{10}$  をあらかじめ線形判別分析により最適化された下記の数式 (数 1) により、 $Y$  なる判別得点を計算する。

[数 1]

$$Y = 9.35 \times (X_1) - 0.15 \times (X_2) + 7.50 \times (X_3) + 8.46 \times (X_4) + 0.99 \times (X_5) - 0.06 \times (X_6) - 0.42 \times (X_7) - 5.59 \times (X_8) - 3.17 \times (X_9) - 1.89 \times (X_{10}) - 13.03$$

たとえば、今回用いたサンプル 26 例について試算してみると

(1) 健常者  $C_1=8.87$ 、健常者  $C_2=15.02$ 、健常者  $C_3=3.54$ 、健常者  $C_4=12.0$ 、健常者  $C_5=13.00$ 、健常者  $C_6=11.19$ 、健常者  $C_7=12.67$ 、健常者  $C_8=7.07$ 、急性患者  $C_9=7.98$  (2) 急性患者  $N_1=-2.80$ 、急性患者  $N_2=-8.65$ 、急性患者  $N_3=-10.74$ 、急性患者  $N_4=-11.45$ 、急性患者  $N_5=-12.55$  (3) 慢性患者  $S_1=-12.81$ 、慢性患者  $S_2=-5.24$ 、慢性患者  $S_3=-5.12$ 、慢性患者  $S_4=-16.51$ 、慢性患者  $S_5=-11.67$ 、慢性患者  $S_6=-10.66$ 、慢性患者  $S_7=-4.67$ 、慢性患者  $S_8=-4.52$ 、慢性患者  $S_9=-6.30$ 、慢性患者  $S_{10}=-17.77$ 、慢性患者  $S_{11}=-11.84$ 、慢性患者  $S_{12}=-19.31$  となる。

ここで、判定基準として判別得点  $Y$  がマイナスなら、総合失調症であり、 $Y$  がプラスなら総合失調症でないと判定することができる。このように急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子を含め、複数の遺伝子の発現レベルを測定し、線形過重加算することで高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。

#### 実施例 4 : マハラノビス判別分析

本実施例では、慢性患者群および急性患者群において、また急性患者と慢性患者間での遺伝子発現が変化する複数の遺伝子を用いて、被験者の個々の遺伝子発現レベル測定値に過重を加えて 2 つの様式で線形加算することで 2 次元展開し、

統合失調症の診断および、その急性期と慢性期の判別を一気に実施する方法について、表 7 と図 1 を使って説明する。

表 7

## 正準判別関数係数

	関数	
	1	2
X1	1.887	-.842
X2	.135	.604
X3	1.652	-.179
X4	1.380	-1.930
X5	.581	1.272
X6	-.092	-.284
X7	-.091	.016
X8	-.853	1.489
X9	-.967	-.887
X10	-.090	1.215
(定数)	-2.467	-.783

## 標準化されていない係数

本実施例では、下記の急性統合失調症での発現変化遺伝子 7 個（1, 2, 3, 7, 9）と慢性統合失調症での発現変化遺伝子 3 個（4, 8, 10）に加えて、急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子 2 個（5, 6）の mRNA 発現レベルを被験者の末梢血単核球において測定する。

1) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank 登録番号 U26398) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X1。

2) v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (GenBank 登録番号 J04101) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X2。

3) NCI\_CGAP\_Pr28 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2489058 3' similar to TR:Q15810 Q15810 CLONE 137308 ORF1; ESTwr 2 8 g 1 O. X1 (GenBank 登録番号

AW006742) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 3。

4) Source:Homo sapiens mRNA for KIAA1048 protein, complete cds。  
KIAA1048protein (GenBank 登録番号 AB028971) 中央値補正後の GeneChipmRNA  
レベル変数 X 4。

5) NCI\_CGAP\_Kid11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2497327 3' similar to  
SW:RHOD\_HUMAN 000212 RHO-RELATED GTP-BINDING PROTEIN RHOD (GenBank 登録  
番号 AW003733) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 5。

6) Homo sapiens cDNA clone DKFZp564J2262 (GenBank 登録番号 AL036554) 中央  
値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 6。

7) Angelman Syndrome gene; E6-AP ubiquitin protein ligase 3A (GenBank 登  
録番号 AF002224) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 7。

8) neuregulin 1 isoform HRG-alpha (GenBank 登録番号 L41827) 中央値補正  
後の GeneChipmRNA レベル変数 X 8。

9) cytosolic component of the nuclear factor of activated T cells nuclear  
factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1 (GenBank  
登録番号 U08015) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 9。

10) Homo sapiens mRNA for KIAA1050 protein (GenBank 登録番号 AB028973) 中  
央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 10。

被験者の上記遺伝子発現レベル X1 から X10 をあらかじめ線形判別分析により最  
適化された下記の数式 (数 2、数 3) により、(X, Y) なる被験者の座標位置を計  
算する。

[数 2]

$$X = 1.187 \times (X1) + 0.135 \times (X2) + 1.652 \times (X3) + 1.380 \times (X4) + 0.581 \times (X5) - \\ 0.092 \times (X6) - 0.091 \times (X7) - 0.853 \times (X8) - 0.967 \times (X9) - 0.090 \times (X10) - 2.467$$

[数 3]

$$Y = -0.842 \times (X1) + 0.604 \times (X2) - 0.179 \times (X3) - 1.930 \times (X4) + 1.272 \times (X5) -$$

$$0.284 \times (X6) + 0.016 \times (X7) + 1.489 \times (X8) - 0.887 \times (X9) + 1.215 \times (X10) - 0.783$$

たとえば、今回用いたサンプル 26 例について試算してみると、図 1 のように健常者と統合失調症急性患者とその慢性患者がある座標領域に集まる。ここで、下記の判定基準を取り入れると、サンプル例すべてについて「急性期の統合失調症である」、「慢性期の統合失調症である」、「統合失調症でない」を判定することができる。なお、その他は判定不能である。

− 1.  $5 < X < 1$  &  $1.1 < Y < 5$  : 急性統合失調症

−  $4 < X < 0$  &  $-3 < Y < 1.1$  : 慢性統合失調症

$1 < X < 4$  &  $-2 < Y < 2$  : 統合失調症でない

このように急性統合失調症から慢性統合失調症に移行するときに発現変化する遺伝子を含め、複数の遺伝子の発現レベルを測定し、線形過重加算を複数の様式で行い、判定することで高い信頼性で統合失調症に罹患しているか否かを診断することが可能であることが実証された。

#### 実施例 6 : キナーゼ/フォスファターの mRNA レベルによる解析

表 1 にかかげる統合失調症に伴い患者単核球で mRNA レベル変化する遺伝子の機能を分類すると、タンパク等の分子リン酸化及び脱リン酸化修飾を行うキナーゼ/フォスファターで類の遺伝子が最も多数を占める。この現象から統合失調症では、末梢単核球のリン酸化状態に異常があると考えられる。この事実に着目し、リン酸化の反応に関与する下記の 16 種類の遺伝子の mRNA レベルの変化について（キナーゼ/フォスファターゼ）患者における mRNA レベルの変化について検討を行った。

1) Ndr serine threonine protein kinase (GenBank 登録番号 Z35102) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X1。

inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank 登録番号 U26398) の中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X2。

- 2) janus kinase 1 (GenBank 登録番号 M64174) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 2。
- 3) inositol polyphosphate-4-phosphatase, type 1, isoform b (GenBank 登録番号 U96919) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 3。
- 4) protein kinase, AMP-activated, alpha 1 catalytic subunit (GenBank 登録番号 AB022017) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 4。
- 5) protein kinase C, nu (GenBank 登録番号 AB015982) 中央値補正後の GeneChip mRNA レベル変数 X 5。
- 6) MEK kinase (GenBank 登録番号 U29671) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 6。
- 7) tyrosine kinase (GenBank 登録番号 U07794) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 7。
- 8) serine/threonine-protein kinase PRP4 homolog (GenBank 登録番号 U48736) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 8。
- 9) ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 3 (GenBank 登録番号 U08316) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 9。
- 10) SNF1-like protein kinase (GenBank 登録番号 U57452) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 1 0。
- 11) protein-tyrosine phosphatase (GenBank 登録番号 D13540) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 1 1。
- 12) interferon-inducible RNA-dependent protein kinase (GenBank 登録番号 U50648) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 1 2。
- 13) protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, alpha (GenBank 登録番号 X07767) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 1 3。
- 14) PCTAIRE protein kinase 1 (GenBank 登録番号 X66363) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数 X 1 4。



15) branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase (GenBank 登録番号 AF026548) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数  $X_{15}$ 。

16) phosphomevalonate kinase (GenBank 登録番号 L77213) 中央値補正後の GeneChipmRNA レベル変数  $X_{16}$ 。

本実施例では、急性患者;N1～N6 計 6 名、慢性患者;S1～S12 計 12 名、健常者;C1～C12 計 12 名について一次線形判別分析を行うことにより、上記酵素の mRNA レベルの変化について判別を実施する。具体的には、Gene Chip 上の mRNA シグナル強度を各遺伝子に対して  $X_1 \sim X_{16}$  の変数として割り当て、あらかじめ線形判別分析により最適化された下記の数式 (数 4) により、 $Y$  なる判別得点を計算することにより解析を行う。

[数 4]

$$Y = -4.60X_1 - 5.77X_2 + 7.74X_3 - 13.9X_4 + 24.2X_5 + 4.11X_6 + 3.20X_7 - 7.41X_8 + 5.76X_9 - 1.06X_{10} + 34.1X_{11} + 0.15X_{12} + 4.16X_{13} - 2.51X_{14} + 14.9X_{15} - 2.85X_{16} + 3.50$$

その結果を表 8 と図 2 に示す。図 2 において判るように、統合失調症患者 (S1～S12 と N1～N6) の単核球でのリン酸化修飾酵素をコードする遺伝子の mRNA レベルは、変動した結果明らかに健常者 (C1～C12) に対して区別されるものであった。

表 8

被験者	判別得点
C1	-3.1574
C10	-3.84504
C11	-5.49943
C12	-4.73543
C2	-4.90849
C3	-3.73479
C4	-5.41805
C5	-4.27379
C6	-5.45122
C7	-3.9983
C8	-4.78686
C9	-4.95949
N1	1.8629
N2	3.14171
N3	3.47818
N4	2.33664
N5	3.04534
N6	1.88635
S1	3.14728
S10	4.12939
S11	5.0998
S12	1.68138
S2	4.01308
S3	2.60176
S4	4.45117
S5	2.4072
S6	1.22822
S7	2.21729
S8	4.90192
S9	3.13867

	平均	S.D.
C	-4.56402	0.758766
N	2.625187	0.690093
S	3.25143	1.269113

### 実施例 7：他の精神疾患患者における検討

実施例 6 における線形判別式（数 4）を用いて、統合失調症ではないが、類似の精神症状も呈しうるうつ病患者とパニック症候群の患者 6 名（B1～B6）について、DNAChip を用いて同様の手法で血中の単核球の遺伝子発現プロファイリングを実施した。そして実施例 6 と同様に、リン酸化反応に関与する 16 種の酵素群の mRNA シグナル強度を同様の数式（数 4）に当てはめ、判別得点  $Y$  を得た。その結果を表 9 に示す。

表 9 に示されるように、B3 を除く 5 例において、全て判別得点はマイナス値を示し、統合失調症でないと判定された。なお B3 については、 $Y=+1.6$  と弱陽性であった。この生物学的検査結果はむしろこの患者が統合失調症である可能性を示唆しているのかもしれない。このように、キナーゼ/フォスファターゼ類の遺伝子の mRNA の発現量に着目した数式 4 に係る判別式は、統合失調症を含む精神疾患との弁別の有効であることが判明した。

表 9

被験者	判別得点
B1	-4.37615
B2	-4.96375
B3	1.60492
B4	-4.34437
B5	-2.23161
B6	-1.29941

### 実施例 8：マハラノビス判別分析

本実施例では、実施例 6 と同様のリン酸化と脱リン酸化酵素（キナーゼ/フォスファターゼ）の mRNA 発現強度を、マハラノビスクラスター解析法を用いることにより 2 つの一次判別関数を割り出し、各サンプルの判別数値を 2 次元平面に配布することで、急性患者（N: 6 名）と慢性患者（S: 12 名）、健常者（C: 12 名）の 3 群の

判別を試みた。実施例 6 における遺伝子 16 個の DNAChip 上の mRNA 発現強度  $X_1 \sim X_{16}$  を、下記の 2 つの一次式 (数 5、数 6) に割り当てる。すると表 10、表 11 に示される (X、Y) より成る被験者の座標位置が算定される。統合失調症患者 ( $S_1 \sim S_{12}$  と  $N_1 \sim N_6$  : 表 8 と同様) および健常者 ( $C_1 \sim C_{12}$ ) における結果を表 10 に、統合失調症以外の精神疾患の患者 6 名 ( $B_1 \sim B_6$  : 表 9 と同様) における結果を表 11 に示す。その結果を表 10 と表 11 の結果を二次元判別図にまとめたのが図 3 である。図 3 において、黒抜きカラムは慢性患者を、白抜きカラムは急性患者を、斜線カラムは健常者を示す。

[数 5]

$$X = -4.32X_1 - 6.96X_2 - 0.31X_3 - 12.4X_4 + 14.4X_5 + 4.84X_6 + 2.97X_7 - 21.5X_8 + 8.11X_9 + 8.30X_{10} + 46.8X_{11} - 0.89X_{12} + 4.26X_{13} - 2.48X_{14} + 16.7X_{15} - 4.97X_{16} + 7.03$$

[数 6]

$$Y = -1.96X_1 - 0.30X_2 + 13.8X_3 - 6.74X_4 + 21.8X_5 + 0.37X_6 + 1.42X_7 + 17.1X_8 - 1.31X_9 - 13.4X_{10} - 6.13X_{11} + 1.50X_{12} + 1.26X_{13} - 0.90X_{14} + 2.48X_{15} + 1.99X_{16} - 3.72$$

表 10

被験者	判別得点X	判別得点Y
C1	-3.31117	-0.86085
C10	-5.52444	1.02784
C11	-6.2157	-0.87543
C12	-5.15963	-1.02175
C2	-5.15608	-1.3264
C3	-4.24532	-0.561
C4	-6.69962	-0.06117
C5	-4.37362	-1.31594
C6	-5.35035	-1.996
C7	-5.77044	1.10472
C8	-5.55691	-0.55805
C9	-4.76531	-1.95843
N1	0.04866	3.15851
N2	0.48305	4.76873
N3	1.74519	3.59529
N4	0.44795	3.42336
N5	1.44364	3.26529
N6	0.46093	2.62548
S1	4.27598	-0.49912
S10	6.49481	-1.88558
S11	5.64561	0.97659
S12	3.5928	-2.08721
S2	5.83667	-1.17126
S3	4.23527	-1.38722
S4	6.12612	-0.81531
S5	5.07678	-2.89504
S6	2.49265	-1.34124
S7	3.75289	-1.38186
S8	5.50818	0.8251
S9	4.46141	-0.77205

表 1 1

	判別得点X	判別得点Y
B1	-6.84479	1.94521
B2	-6.09437	-0.11655
B3	0.93432	1.47941
B4	-2.07503	-4.63643
B5	-4.18643	1.96029
B6	-1.44387	-0.24133

図 3 の丸集合で示されたように「急性患者」「慢性患者」「健常者」はある一定の領域に集合し 3 者は完全に区別された。加えて、実施例 7 で用いた統合失調症以外の精神疾患患者 (B1 ~ B6) のブラインドデータも同様の数式 (数 5、数 6) により処理すると、図中の×印で示されるように、上記の「急性患者」「慢性患者」「健常者」いずれの領域にも属さないことが判る。つまりこの判明式は、統合失調症以外の精神疾患の弁別にも有用であることを示している。

本発明の方法は、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを非侵襲適かつ客観的に診断するための遺伝子群を提供するものである。よって本発明の知見を用いて、統合失調症の診断に有効遺伝子群を含む DNA チップなどを開発することも可能であると考えられる。

### 請 求 の 範 囲

1. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取し、当該リボ核酸を  
抽出する工程と、

前記被験者における遺伝子の発現プロファイルを DNA マイクロアレイ又は DNA  
チップにおいて測定する工程と、

当該遺伝子発現プロファイルを健常者もしくは統合失調症患者と比較し、前記  
被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判  
定する工程とを具備することにより、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、  
もしくは罹患していないことを診断することを特徴とする方法。

2. 請求項 1 記載の方法において使用することが可能な DNA マイクロアレイ又は  
DNA チップ。

3. 統合失調症により発現量に変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調  
症進行に伴って発現量に変化する遺伝子を規定する核酸が固定化されている DNA  
マイクロアレイ又は DNA チップであって、当該統合失調症により発現量に変化す  
る遺伝子を規定する核酸又は当該統合失調症進行に伴って発現量に変化する遺伝  
子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示された、下記の(1)  
から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列  
名により規定される核酸であることを特徴とする、請求項 2 記載の DNA マイクロ  
アレイ又は DNA チップ。

(1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1  
(Genbank No. AI677689)

(2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)

(3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)

(4) 細胞増殖における CCG1 protein inv. のための HSCCG1 Human X クロモソーム  
配列 (Genbank No. X07024)

- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09. x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPA レセプター ClqR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)



- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレートリー因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)

- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1  
(Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子 (P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボソームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP)  
(Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2  
(hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーン of ヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G アルファ 13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質 (RB1) (Genbank No. L49229)

- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(パーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6.1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)

- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミノオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)

- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド 17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ;SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1

(Genbank No. AA521060)

(130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型(p40 フォックス) (Genbank No. X77094)

(131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)

(132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)

(133) 細胞接着タンパク質(ビトロネクチン)受容体アルファサブユニット(CD51) (Genbank No. M14648)

(134) クラスターInc1 AL049435:ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)

(135) ホモサピエンスクローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)

(136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)

(137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)

(138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)

(139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)

(140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)

(141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)

(142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)

(143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)

(144) p300;転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)

(145) インテグリンアルファ E 前駆体(CD103) (Genbank No. L25851)

(146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)

(147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank

No. AL109724)

(148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)

(149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)

(150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)

(151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)

(152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

4. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも 1 つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示された、下記の (1) から (152) に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

(1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド / クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1

- (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖における CCG1 protein inv. のための HSCCG1 Human X クロモソーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09. x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)



- (22) Clq/MBL/SPA レセプターClqR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)

- (46) ロッド 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子 (P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)

- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーン of ヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G アルファ 13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質 (RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(パーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)

- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10. s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6.1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No.

M94345)

- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド 17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ; SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST

ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)

- (126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1 (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40 フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスター Incl AL049435: ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンス クローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300; 転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No.

U01877)

(145) インテグリンアルファ E 前駆体 (CD103) (Genbank No. L25851)

(146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)

(147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)

(148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)

(149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)

(150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)

(151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)

(152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

5. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし50種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項4記載の方法。

6. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし20種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項4記載の方法。

7. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし10種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項4記載の方法。

8. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合

失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、1種類の核酸の発現量を指標として、被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断することを特徴とする、請求項4記載の方法。

9. 被験者において統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析する方法であって、

核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記定量値が有意に変動しているかを統計学的に解析する工程を含み、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖における CCG1 protein inv. のための HSCCG1 Human X クロモソーム



配列 (Genbank No. X07024)

- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09. x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) C1q/MBL/SPA レセプター C1qR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)

- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)

- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/H ボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子 (P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーン of ヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G アルファ 13) (Genbank No. L22075)

- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6. 1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)

- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン／グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン／スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)

- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド'17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ;SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1

- (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40 フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスター-Incl AL049435: ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300; 転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファ E 前駆体 (CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)

- (148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

10. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし50種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項9記載の方法。

11. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし20種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項9記載の方法。

12. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、2ないし10種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項9記載の方法。

13. 前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統



合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸のうち、1種類の核酸の発現量を指標として、前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量が、統計学的に統合失調症の患者における発現量の範囲外であるかであるかどうかを解析することを特徴とする、請求項9記載の方法。

14. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、

リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取し、当該リボ核酸を抽出する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）をプローブとしてDNAマイクロアレイ又はDNAチップに固相化する工程と、

核酸が固定化された前記DNAマイクロアレイ又はDNAチップを用いて、前記前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量を一括して定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内にGenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、

遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖における CCG1 protein inv. のための HSCCG1 Human X クロモゾーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09. x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)

- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) C1q/MBL/SPA レセプターC1qR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレートリ因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)

- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロット 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11. x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/H ボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子 (P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)

- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーン of ヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G アルファ 13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)

- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6.1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミノオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)

- (104) セリン／スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド 17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04. x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08. s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ; SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)

- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4(HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09. s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09. s1 (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40 フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)
- (132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11. s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスターIncl AL049435: ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)



- (142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300; 転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファ E 前駆体 (CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

15. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者し、当該リボ核酸を抽出する  
工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する  
核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴  
って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な  
核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも一つの核酸の含量を定量する  
工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の定量値の統計学的

な分布・分散値から得た確率乗算値を、健常者もしくは統合失調症患者の確率乗算値と比較して、前記被験者における当該遺伝子群が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示された、下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド /クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖における CCG1 protein inv.のための HSCCG1 Human X クロモソーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)
- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノблаストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)

- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09. x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型 (CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPA レセプター ClqR (p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサー CAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)
- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial

- Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレトリー因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)
- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子 (P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型 (Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)

- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーン of ヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G アルファ 13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)
- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストーシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)

- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6.1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)
- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン/グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)

- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド 17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST

wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)

(118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1  
(Genbank No. AA522537)

(119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)

(120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ; SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)

(121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)

(122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)

(123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)

(124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)

(125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST  
ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)

(126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)

(127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)

(128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)

(129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1  
(Genbank No. AA521060)

(130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40 フォックス) (Genbank No. X77094)

(131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)

(132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.  
s1 (Genbank No. AA528252)

(133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51)  
(Genbank No. M14648)

(134) クラスター Incl AL049435: ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (ク  
ローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)

(135) ホモサピエンス クローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No.  
L40392)



- (136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300; 転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファ E 前駆体 (CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No. AL036554)
- (150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)
- (151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A) (Genbank No. AF002224)
- (152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

16. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取し、当該リボ核酸を  
抽出する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の定量値より一次線形加重加算して得た判別値を、健常者もしくは統合失調症患者の一次線形加重加算した判別値と比較して、前記被験者における当該遺伝子の判別値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示されたリン酸基の転移の触媒する酵素（キナーゼ若しくはフォスファターゼ）であることを特徴とし、かつ下記の(1)から(152)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド / クローン=IMAGE-2329930, EST wd33c06. x1 (Genbank No. AI677689)
- (2) bcl-xL (Genbank No. Z23115)
- (3) ジンクフィンガー蛋白 ZNF37A mRNA (Genbank No. X69115)
- (4) 細胞増殖における CCG1 protein inv. のための HSCCG1 Human X クロモソーム配列 (Genbank No. X07024)
- (5) インターフェロンレセプター 2 型 (IFNAR2) (Genbank No. L42243)
- (6) グアニンヌクレオチド交換因子 1 (Genbank No. HG960-HT960)
- (7) グルコサミン-6-スルファターゼ前駆体 (Genbank No. Z12173)

- (8) MACH-ベータ-1 タンパク質 (カスパーゼ 8) (Genbank No. X98176)
- (9) EST15a11 ホモサピエンス cDNA /gb=W25921 /gi=1306044 /ug=Hs.164036 /len=723 (Genbank No. W25921)
- (10) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (11) 14-3-3 タンパク質 (Genbank No. U28964)
- (12) レチノブラストーマ結合タンパク質をコードする RbAp48 mRNA (Genbank No. X74262)
- (13) SNAP23B タンパク質 (Genbank No. Y09568)
- (14) カリウム誘導欠損 1 型の阻止タンパク質 (SKD1 ホモログ) (Genbank No. AF038960)
- (15) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2509049, EST wt31b09.x1 (Genbank No. AI955897)
- (16) ウトロフィン (Genbank No. X69086)
- (17) cdc2-関連タンパク質キナーゼ (Genbank No. M80629)
- (18) カルモジュリン 1 型(CALM1) (Genbank No. U12022)
- (19) Rb2/p130 タンパク質 (Genbank No. X74594)
- (20) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (21) GTP-結合タンパク質 RAB6 (Genbank No. M28212)
- (22) Clq/MBL/SPA レセプターClqR(p) (Genbank No. U94333)
- (23) ジンクフィンガー/ロイシンジッパータンパク質 AF10 (Genbank No. U13948)
- (24) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (25) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ (Genbank No. U26398)
- (26) サイトヘシン結合タンパク質 HE (Genbank No. AF068836)
- (27) フィラメンテーションエンハンサーCAS 様タンパク質 (HEF1) (Genbank No. L43821)
- (28) Rho GTP アーゼ活性化タンパク質 5 型 (p190-B) (Genbank No. U17032)

- (29) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (30) シンタキシン 16 (Genbank No. AF038897)
- (31) サイクロフィリン-関連タンパク質 (Genbank No. HG846-HT846)
- (32) ナチュラルキラー細胞腫瘍認識配列 (Genbank No. L04288)
- (33) インテグリンアルファ 6B (CD49f) (Genbank No. S66213)
- (34) ホモサピエンスクローン 24629 配列 (Genbank No. AF052160)
- (35) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (36) ヒトシノウイルス誘導性肉腫転座標的領域 SYT-SSX1 部 mRNA [Partial Mutant, 3' genes, 585 nt] (Genbank No. S79325)
- (37) グルコーストランスポーター偽遺伝子 (Genbank No. M55536)
- (38) 核受容体共活性化因子 2 (TIF2) (Genbank No. X97674)
- (39) CRE-BP1 転写因子 (Genbank No. U16028)
- (40) II 型トポイソメラーゼベータ (Topo II) (Genbank No. M27504)
- (41) 核レスピレーター因子-2 サブユニットアルファ (Genbank No. U13044)
- (42) 7q11.23-q21 由来 PAC クローン RP5-1185I07 (Genbank No. AC004990)
- (43) サイクリン T2b (Genbank No. AF048732)
- (44) C3H 型ジンクフィンガータンパク質 (MBLL) (Genbank No. AF061261)
- (45) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (46) ロッド 1 (Genbank No. AB023967)
- (47) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (48) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (49) プレ-mRNA 解裂因子 I サブユニット Im (Genbank No. AJ001810)
- (50) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2512364, EST wt65e11.x1 (Genbank No. AI961669)
- (51) ディスインテグリン-メタロプロテアーゼ (Genbank No. Z48579)

- (52) ADP-リボシル化因子 6 番 (ARF6) (Genbank No. AF047432)
- (53) DEAD/Hボックス含有ヘリケース様タンパク質 2 (DDX14) (Genbank No. U50553)
- (54) p300/CBP-関連因子(P/CAF) (Genbank No. U57317)
- (55) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (56) サイクリン G1 (Genbank No. X77794)
- (57) グアニン結合性タンパク質 q 型(Gaq) (Genbank No. U43083)
- (58) トリヌクレオチドリピート CGG-DNA 結合タンパク質 p20-CGGBP (CGGBP) (Genbank No. AF094481)
- (59) インテグリンアルファ 4 サブユニット (CD49d) (Genbank No. L12002)
- (60) 染色体 5q21-22 由来クローン-A3-A (Genbank No. AB002450)
- (61) 子宮内膜未知タンパク質 (Genbank No. X77723)
- (62) 転写因子 ISGF-3 (STAT91) (Genbank No. M97935)
- (63) Xq23 由来ヒト PAC クローン RP3-525N14 (Genbank No. AC002086)
- (64) SH2 ドメインタンパク質 1A アイソフォーム B (SH2D1A) (Genbank No. AF100539)
- (65) キラー細胞レクチン様受容体 NKG2F (Genbank No. AJ001683)
- (66) ショウジョウバエ discs 遺伝子タンパク質ヒトホモログ, アイソフォーム 2 (hdlg-2) (Genbank No. U13896)
- (67) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (68) c-ets-1 プロトオンコジーンのヒト DNA (Genbank No. X14798)
- (69) EAR-1r (Genbank No. D16815)
- (70) グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G アルファ 13) (Genbank No. L22075)
- (71) レチノブラストーマ感受性タンパク質(RB1) (Genbank No. L49229)
- (72) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (73) EST14e9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W25874)
- (74) MDM2-様 p53-結合タンパク質 (MDMX) (Genbank No. AF007111)

- (75) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-360208, EST ze27c09.r1 (Genbank No. AA013087)
- (76) エリスロブラストシスウイルスオンコジーンホモログ 1 (ets-1) (Genbank No. J04101)
- (77) HUMM9, Man9-マンノシダーゼ, アルファ, クラス 1A (Genbank No. X74837)
- (78) キネシン重鎖 5B (Genbank No. X65873)
- (79) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (80) インターフェロン制御因子-2 (IRF-2) (Genbank No. X15949)
- (81) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1722789, EST qd04h11.x1 (Genbank No. AI189226)
- (82) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン PG-M(バーシカン) (Genbank No. D32039)
- (83) ホモサピエンス; cDNA DKFZp564P0823 (クローン DKFZp564P0823 由来) (Genbank No. AL049962)
- (84) EST36b3 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27675)
- (85) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2489058, EST wr28g10.x1 (Genbank No. AW006742)
- (86) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-815515, EST aa 38b10.s1 (Genbank No. AA457029)
- (87) c-myc プロト-オンコジーン (MYCL2) (Genbank No. J03069)
- (88) 成熟 T 細胞増殖 c6. 1B 遺伝子; MTCP1 遺伝子 (Genbank No. Z24459)
- (89) KIAA0797 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB018340)
- (90) N-ras (Genbank No. X02751)
- (91) WD リピートタンパク質 HAN11 (Genbank No. U94747)
- (92) KIAA1048 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028971)

- (93) KIAA0454 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB007923)
- (94) シスチン／グルタメートトランスポーター (Genbank No. AB026891)
- (95) ミクロゾーマルストレス 70 タンパク質 ATPase コア (stch) (Genbank No. U04735)
- (96) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (97) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2497327 (Genbank No. AW003733)
- (98) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=IMAGE-487691 (Genbank No. AA058762)
- (99) モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) (Genbank No. M69177)
- (100) リポコルチン-III (アネキシン A3) (Genbank No. M20560)
- (101) ホモサピエンス染色体 1 特異的転写産物 KIAA0508 (Genbank No. AB007977)
- (102) 血小板活性化因子レセプター (Genbank No. D10202)
- (103) EST DKFZp586A2224\_s1 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. AL048308)
- (104) セリン／スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (105) ゲルゾリン; マクロファージキャッピングタンパク質; ビリン (Genbank No. M94345)
- (106) EST 31c9 ホモサピエンス cDNA (Genbank No. W27466)
- (107) ディアファナス 2 型アイソフォーム 12C タンパク質 (DIA-156) (Genbank No. Y15909)
- (108) インシュリン受容体前駆体 (Genbank No. X02160)
- (109) ニューレグリン 1 型 (HRG アルファ) (Genbank No. L41827)
- (110) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)

- (111) 電子伝達フラボプロテインベータサブユニット (Genbank No. X71129)
- (112) p160 (Genbank No. U88153)
- (113) カルシニューリン依存性活性化 T 細胞核因子 (NF-ATc) (Genbank No. U08015)
- (114) KIAA0563 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011135)
- (115) 血管平滑筋アルファ-アクチン (Genbank No. X13839)
- (116) ラド 17-様タンパク質 (RAD17) (Genbank No. AF076838)
- (117) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-2394055, EST wi54d04.x1 (Genbank No. AI762213)
- (118) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-979142, EST ni38e08.s1 (Genbank No. AA522537)
- (119) ヒト T54 タンパク質 (T54) (Genbank No. U66359)
- (120) アシル-CoA デヒドロゲナーゼ; SCAD 遺伝子 (Genbank No. Z80345)
- (121) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)
- (122) ドレブリン E (Genbank No. D17530)
- (123) 受容体タンパク質チロシンキナーゼ EphA4 (HEK8) (Genbank No. L36645)
- (124) tob ファミリートランスデューサー ERBB2, 2 (Genbank No. D64109)
- (125) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1657913, EST ox31b09.s1 (Genbank No. AI039144)
- (126) ホモゲンチセート 1,2-ジオキシゲナーゼ (Genbank No. AF000573)
- (127) MFH-増殖配列 (MASL1) (Genbank No. AB016816)
- (128) KIAA0994 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB023211)
- (129) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-826408, EST aa71e09.s1 (Genbank No. AA521060)
- (130) ニュートロフィル細胞質因子 4 型 (p40 フォックス) (Genbank No. X77094)
- (131) ムチン 5b (Genbank No. HG2689-HT2785)



- (132) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-965972, EST nh92c11.s1 (Genbank No. AA528252)
- (133) 細胞接着タンパク質 (ビトロネクチン) 受容体アルファサブユニット (CD51) (Genbank No. M14648)
- (134) クラスターInc1 AL049435: ホモサピエンス mRNA; cDNA DKFZp586B0220 (クローン DKFZp586B0220 由来) (Genbank No. AL049435)
- (135) ホモサピエンスクローン S164 cDNA, 3 end of cds /cds (Genbank No. L40392)
- (136) KIAA1009 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB023226)
- (137) KIAA0716 タンパク質の mRNA (Genbank No. AB018259)
- (138) バニン様-遺伝子; vnn1 遺伝子; VNN1 タンパク質 (Genbank No. AJ132099)
- (139) 7q21.1-q31.1 由来のホモサピエンス PAC クローン DJ0808A01 (Genbank No. AC004893)
- (140) KIAA1050 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB028973)
- (141) ヒト染色体 16 BAC クローン CIT987SK-A-270G1 (Genbank No. AF001549)
- (142) 転写因子 TREB タンパク質 (Genbank No. X55544)
- (143) KIAA0548 タンパク質のホモサピエンス mRNA (Genbank No. AB011120)
- (144) p300; 転写アダプタータンパク質; E1A-結合タンパク質 (Genbank No. U01877)
- (145) インテグリンアルファ E 前駆体 (CD103) (Genbank No. L25851)
- (146) ホモサピエンス cDNA, 3' エンド/クローン=IMAGE-1714897, EST qc69h01.x1 (Genbank No. AI148772)
- (147) ホモサピエンス mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 417629 (Genbank No. AL109724)
- (148) ディフェンシンアルファ 3 (Genbank No. L12691)
- (149) ホモサピエンス cDNA, 5' エンド/クローン=DKFZp564J2262-r1 (Genbank No.

AL036554)

(150) エラスターゼ/メジュラシン (Genbank No. M34379)

(151) アンゲルマン症候群遺伝子, E6-AP ユビキチンプロテインリガーゼ (UBE3A)  
(Genbank No. AF002224)

(152) 骨格筋 165kD タンパク質 (Genbank No. X69089)

17. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取し、当該リボ核酸を  
抽出する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する  
核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴  
って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な  
核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する  
工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の定量値より一次線  
形加重加算して得た判別値を、健常者もしくは統合失調症患者の一次線形加重加  
算した判別値と比較して、前記被験者における当該遺伝子の判別値が統計学的な  
有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患し  
ているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に  
GenBank 受付番号により示されたリン酸基の転移を触媒する酵素（キナーゼ又は  
フォスファターゼ）であり、かつ下記の(1)から(16)に記載された遺伝子名、遺  
伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であること  
を特徴とする方法。

(1) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)

- (2) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (3) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (4) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (5) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (6) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (7) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (8) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (9) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (10) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (11) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (12) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (13) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (14) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (15) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (16) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)

18. 統合失調症に罹患している被験者と、他の精神疾患に罹患している被験者とを弁別する診断方法であって、

リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者から採取し、当該リボ核酸を抽出する工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量に変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴

って発現量に変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸の含量を定量する工程と、

前記統合失調症により発現量に変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症の進行に伴って発現量に変化する遺伝子を規定する核酸の定量値より一次線形加重加算した判別値を健常者もしくは統合失調症患者の一次線形加重加算した判別値と比較して、前記被験者における当該遺伝子の判別値が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量に変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量に変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示されたリン酸基の転移を触媒する酵素（キナーゼ又はフォスファターゼ）であり、かつ下記の(1)から(16)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (2) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (3) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (4) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (5) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (6) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (7) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (8) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (9) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (10) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)

- (11) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (12) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (13) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (14) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (15) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (16) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)

19. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者し、当該リボ核酸を抽出する  
工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する  
核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴  
って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な  
核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸（その断片及びそ  
の核酸と相補的な核酸を含む）をプローブとして DNA マイクロアレイ又は DNA チ  
ップに固相化する工程と、

核酸が固定化された前記 DNA マイクロアレイ又は DNA チップを用いて、前記前  
記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症  
の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の発現量を一括して定量  
する工程と、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症の進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸の健常者もしくは統  
合失調症患者の定量値水準と比較して、前記被験者における当該遺伝子の定量値

が統計学的な有意な変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患しているか、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が変化する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症進行に伴って発現量が変化する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に GenBank 受付番号により示されたリン酸基の転移を触媒する酵素（キナーゼ又はフォスファターゼ）であり、かつ下記の(1)から(16)に記載された遺伝子名、遺伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (2) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (3) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (4) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (5) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (6) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (7) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (8) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (9) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (10) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (11) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (12) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (13) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2.7.1.37) (Genbank No. X07767)
- (14) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)

(15) 分枝鎖アルファクト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase)  
(Genbank No. AF026548)

(16) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)

20. 被験者が統合失調症に罹患しているか否かを診断する診断方法であって、  
リボ核酸を含有する血液中の単核球を前記被験者し、当該リボ核酸を抽出する  
工程と、

前記単核球中における、統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する  
核酸（その断片及びその核酸と相補的な核酸を含む）又は統合失調症の進行に伴  
って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸（その断片及びその核酸と相補的な  
核酸を含む）からなる群から選択された少なくとも1つの核酸（その断片及びそ  
の核酸と相補的な核酸を含む）をプローブとしてDNAマイクロアレイ又はDNAチ  
ップに固相化する工程と、

核酸が固定化された前記DNAマイクロアレイ又はDNAチップを用いて、前記前  
記統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失調症  
の進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸の発現量を一括して定量  
する工程と、

前記統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症の進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸の定量値より一次線  
形加重加算した判別値を健常者もしくは統合失調症患者の一次線形加重加算した  
判別値と比較して、前記被験者における当該遺伝子の判別値が統計学的な有意な  
変動をしていることを判定することで、前記被験者が統合失調症に罹患している  
か、もしくは罹患していないことを診断する工程とを具備し、

前記統合失調症により発現量が増加する遺伝子を規定する核酸又は前記統合失  
調症進行に伴って発現量が増加する遺伝子を規定する核酸が、下記括弧内に  
GenBank 受付番号により示されたリン酸基の転移を触媒する酵素（キナーゼ又は  
フォスファターゼ）であり、かつ下記の(1)から(16)に記載された遺伝子名、遺

伝子産物であるタンパク質名または核酸配列名により規定される核酸であることを特徴とする方法。

- (1) Ndr プロテインキナーゼ (Genbank No. Z35102)
- (2) タンパク質チロシンキナーゼ JAK1 (Genbank No. M64174)
- (3) イノシトールポリリン酸 4-ホスファターゼ I 型-ベータ (Genbank No. U96919)
- (4) AMP-活性化タンパク質キナーゼアルファ-1 (Genbank No. AB022017)
- (5) タンパク質 C キナーゼ Nu (EPK2) (Genbank No. AB015982)
- (6) MEK キナーゼ (Mekk) (Genbank No. U29671)
- (7) HSTXK ヒトタンパク質キナーゼ (TXK) (Genbank No. U07794)
- (8) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ PRP4 類似体 (PRP4h) (Genbank No. U48736)
- (9) リボゾームタンパク質 S6 キナーゼ (ISPK-1) (Genbank No. U08316)
- (10) ヒト SNF1-様タンパク質キナーゼ (Genbank No. U57452)
- (11) タンパク質チロシンホスファターゼの SH-PTP3 (Genbank No. D13540)
- (12) インターフェロン誘導性 RNA-依存性タンパク質キナーゼ (Pkr) (Genbank No. U50648)
- (13) cAMP-依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ型 (EC2. 7. 1. 37) (Genbank No. X07767)
- (14) セリン/スレオニンタンパク質キナーゼの PCTAIRE-1 (Genbank No. X66363)
- (15) 分枝鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ前駆体 (BCKD kinase) (Genbank No. AF026548)
- (16) ホスフォメバロネートキナーゼ (Genbank No. L77213)



FIG. 1

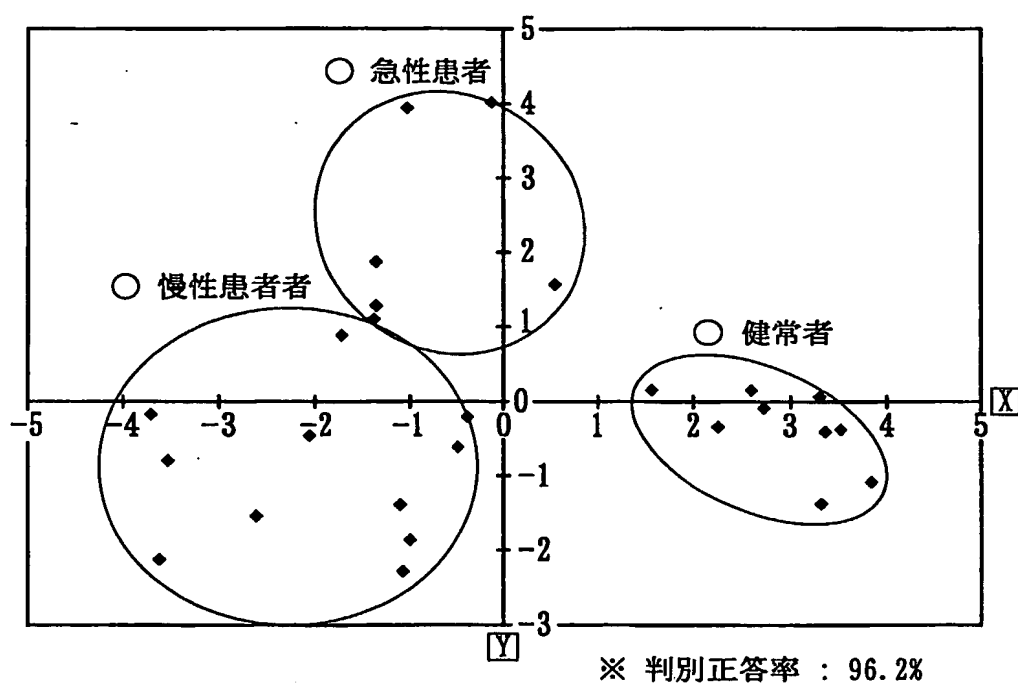


FIG. 2

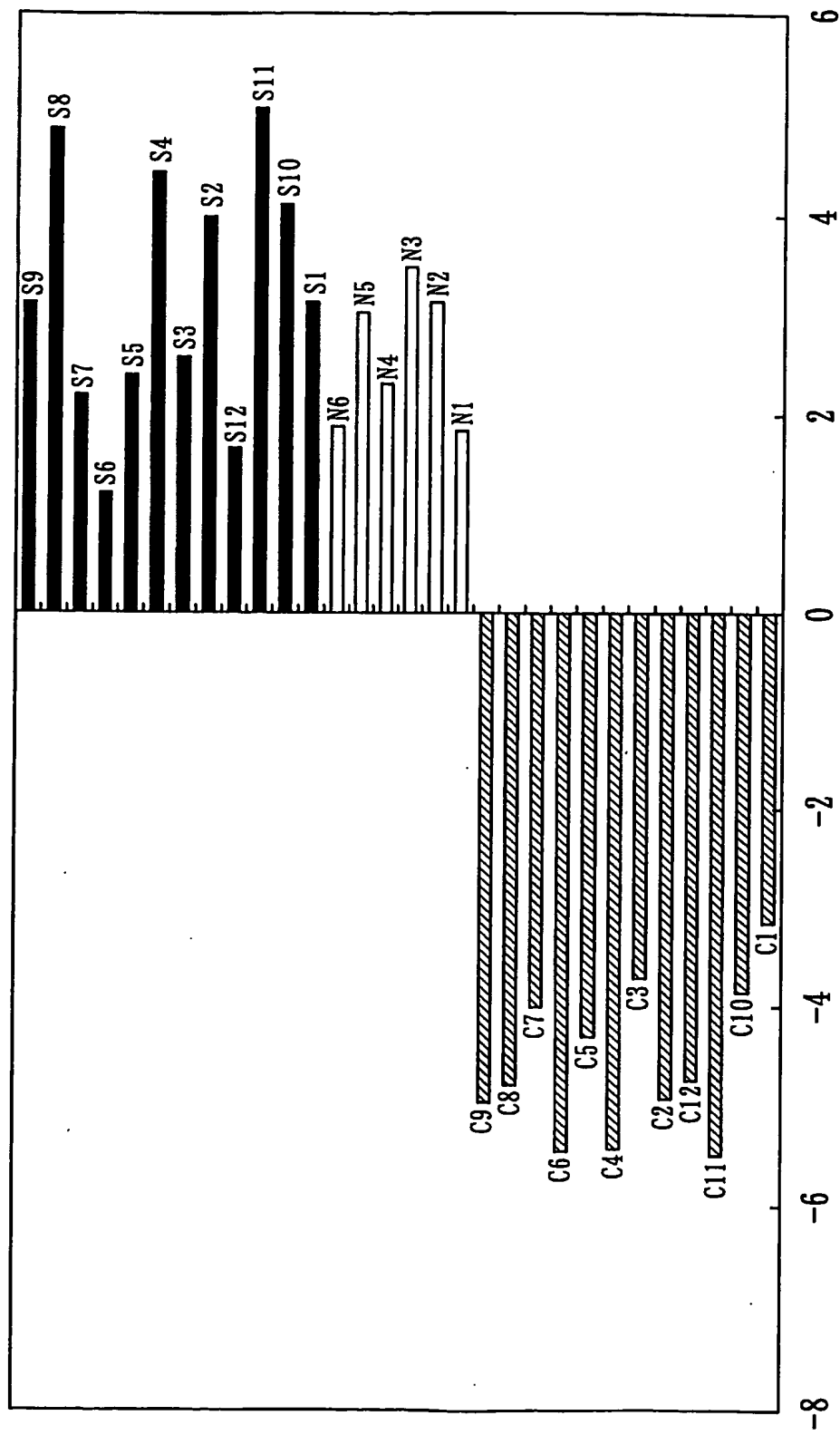
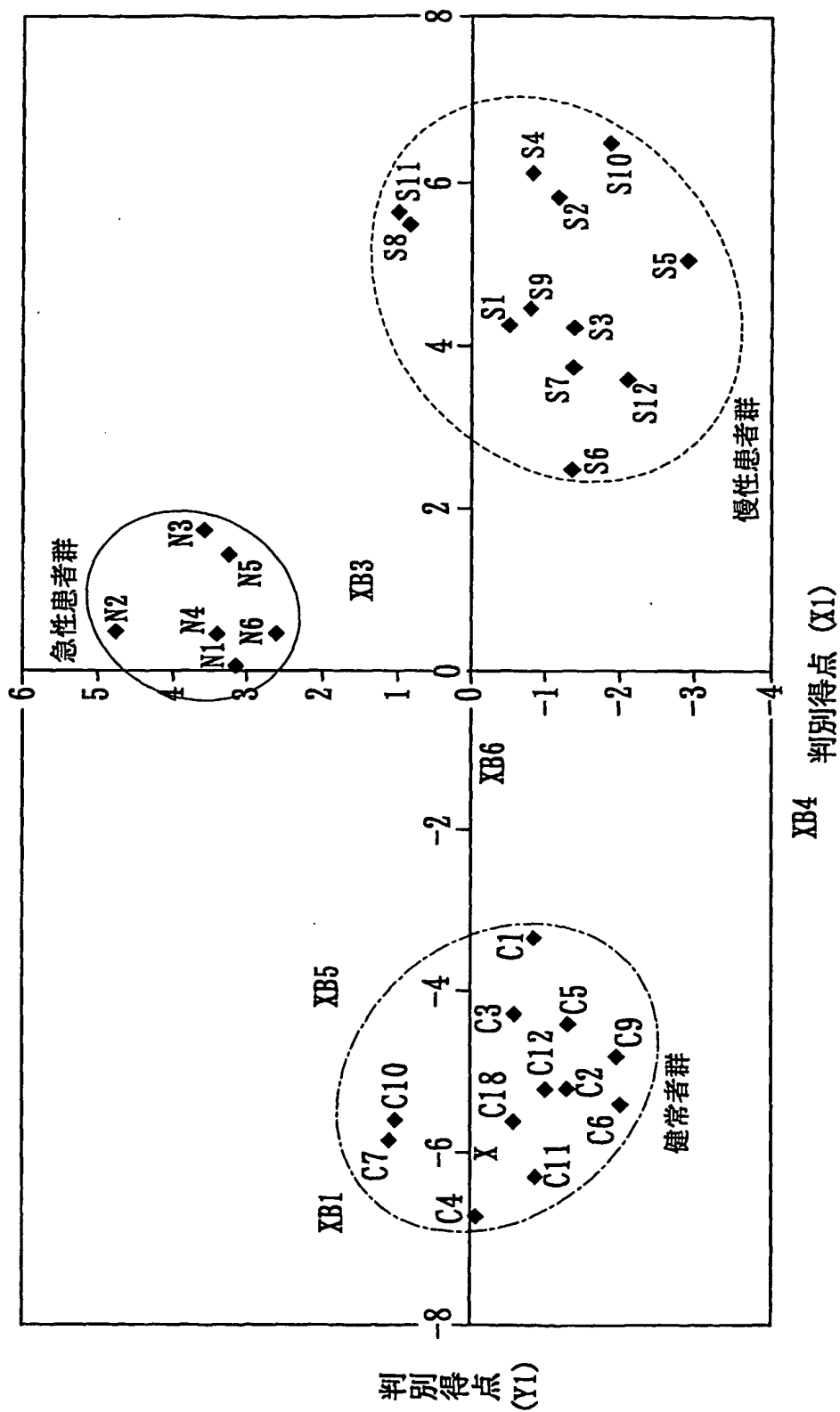


FIG. 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12361

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12Q1/68, G01N33/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12Q1/68, G01N33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS, MEDLINE, WPIDS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOHNSTON-WILSON, N.L. et al., Emerging technologies for large-scale screening of human tissues and fluids in the study of severe psychiatric disease., Int.J.Neuropsychopharmacol., 2001, March, Vol.4(1), pages 83 to 92	2,3,9-13
X	PRASAD, S. et al., Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future., J.Biosci., 2002, February, Vol.27(1 Suppl 1), pages 35 to 52	2,3,9-13
A	MARCOTTE, E.R. et al., DNA microarrays in neuropsychopharmacology., Trends.Pharmacol.Sci., 2001, August, Vol.22(8), pages 426 to 436	2,3,9-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
11 November, 2003 (11.11.03)Date of mailing of the international search report  
25 November, 2003 (25.11.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/12361

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KAWANISHI, Y. et al., Pharmacogenomics and schizophrenia., Eur.J.Pharmacol., 27 December, 2000 (27.12.00), Vol.410(2-3), pages 227 to 241	2,3,9-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12361

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1, 4 to 8, 14 to 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 1, 4 to 8, 14 to 20 pertain to diagnostic methods to be practiced on the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C12Q 1/68, G01N 33/53

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C12Q 1/68, G01N 33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS, MEDLINE, WPIDS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JOHNSTON-WILSON, N. L. et al., Emerging technologies for large-scale screening of human tissues and fluids in the study of severe psychiatric disease. Int J Neuropsychopharmacol. 2001 Mar, vol. 4(1), pp. 83-92	2, 3, 9-13
X	PRASAD, S. et al., Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. J Biosci. 2002 Feb, vol. 27(1 Suppl 1), p. 35-52	2, 3, 9-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 11. 03

国際調査報告の発送日

25.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

長 井 啓 子

(77)  
(印)

4 N

9 1 2 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MARCOTTE, E. R. et al., DNA microarrays in neuropsychopharmacology. Trends Pharmacol Sci. 2001 Aug, vol. 22(8), pp. 426-436	2, 3, 9-13
A	KAWANISHI, Y. et al., Pharmacogenomics and schizophrenia. Eur J Pharmacol. 2000 Dec 27, vol. 410(2-3), pp. 227-241	2, 3, 9-13



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1, 4-8, 14-20 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1, 4-8, 14-20 は、診断方法であって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。